

# REVISTA MÉDICA

CLÍNICA LAS CONDES / VOL. 25 N° 6 / NOVIEMBRE 2014

## TEMA CENTRAL: OBSTETRICIA

- RESEÑA histórica e hitos de la Obstetricia
- CHILE, un buen lugar donde nacer: Morbimortalidad materna e infantil a nivel global y nacional
- CONTROL prenatal
- DIAGNÓSTICO prenatal no invasivo
- DETECCIÓN prenatal de anomalías del sistema nervioso central
- ABORTO recurrente. Aproximación diagnóstica para un complejo síndrome reproductivo
- MUERTE fetal
- PROBLEMAS médicos habituales relacionados con la paciente embarazada
- INFECCIONES cérvico vaginales y embarazo
- ENFERMEDAD periodontal y embarazo. Revisión de la literatura
- EMBARAZO después de cirugía bariátrica
- PROTOCOLO de manejo en pacientes con amenaza de parto prematuro en Clínica Las Condes
- RESTRICCIÓN de crecimiento intrauterino
- EMBARAZO gemelar
- CIRUGÍA fetal
- ANESTESIA para el trabajo de parto
- OPERACIÓN cesárea
- HEMORRAGIA del postparto. Principales etiologías, su prevención, diagnóstico y tratamiento
- TROMBOSIS venosa en el embarazo
- DEPRESIÓN perinatal: Detección y tratamiento
- ALGUNOS aspectos éticos en la práctica de la Obstetricia
- DIAGNÓSTICO Prenatal: Casos clínicos

## REVISIÓN COCHRANE

- AGENTES progesteronales para el tratamiento de la amenaza de trabajo de parto prematuro o del trabajo de parto prematuro establecido
- COMBINACIÓN de agentes tocolíticos para la inhibición del trabajo de parto prematuro
- TRATAMIENTO con medicamentos antihipertensivos para la hipertensión leve o moderada durante el embarazo
- PORTADA: "La Esperanza II", Gustav Klimt



Clínica Las Condes

Vivir más

ISSN: 0716-8640



# Marilow

## Vive la Evolución

Entra a una nueva era en  
anticoncepción.



**Gynopharm**



The primary support  
for the woman's health specialist



# ÍNDICE

Revista Médica Clínica Las Condes / vol. 25 n° 6 / Noviembre 2014

EDITOR GENERAL  
Dr. Jaime Arriagada S.

EDITOR CIENTÍFICO/EJECUTIVO  
EU. Magdalena Castro C. MSc©

EDITOR INVITADO  
Dr. Jorge Andrés Robert S.

COMITÉ EDITORIAL  
CLÍNICA LAS CONDES  
Dr. Patricio Burdiles P. (Clínica Las Condes)  
Dr. Álvaro Jerez M. (Baltimore, EE.UU.)  
Dr. Juan Carlos Kase S. (Boston Hospital, EE.UU.)  
Dr. Carlos Manterola D.  
(Universidad de la Frontera, Temuco)  
Dr. Luis Michea A.  
(Facultad de Medicina, Universidad de Chile)  
Dr. Gonzalo Nazar M. (Clínica Las Condes)  
Dr. Armando Ortiz P. (Clínica Las Condes)  
Dr. Francisco Pizarro I. (Clínica Las Condes)  
Dr. Juan C. Troncoso  
(Johns Hopkins Hospital, Baltimore, EE.UU.)

REPRESENTANTE LEGAL  
Gonzalo Grebe N.

COORDINADORA DE VENTAS DE PUBLICIDAD  
Sra. Vida Antezana U.  
Fono: (56-2) 610 32 54

Lo Fontecilla 441  
Fono: 610 32 55  
Fax: (56-2) 610 32 59  
E -mail: da@clc.cl  
Internet: <http://www.clinicalascondes.cl>  
Santiago-Chile

PRODUCCIÓN  
Sánchez y Barceló, Periodismo y Comunicaciones  
Edición: Catalina Cataldo N.  
Diseño: Samantha Domínguez C. y María José Celsi M.  
Fono: (56-2) 756 39 00  
[www.sanchezybarcelo.cl](http://www.sanchezybarcelo.cl)

IMPRESIÓN: Quad/Graphics Chile S.A.

PORTADA: "La Esperanza II", Gustav Klimt.

**DIRECCIÓN ACADÉMICA**  
**Clínica Las Condes**

## TEMA CENTRAL: OBSTETRICIA

### EDITORIAL

...864/864

- RESEÑA histórica e hitos de la Obstetricia - Dr. Manuel Sedano L. y cols. ...866/873
- CHILE, un buen lugar donde nacer: Morbimortalidad materna e infantil a nivel global y nacional - Dr. Rogelio González P. ...874/878
- CONTROL prenatal - Dra. Susana Aguilera P. y col. ...880/886
- DIAGNÓSTICO prenatal no invasivo - Dr. Sebastián Illanes L. y cols. ...887/893
- DETECCIÓN prenatal de anomalías del sistema nervioso central - Dr. Fernando Viñals L. y col. ...894/897
- ABORTO recurrente. Aproximación diagnóstica para un complejo síndrome reproductivo - Dr. Alfredo Germain A. y cols. ...898/907
- MUERTE fetal - Dr. Andrés Pons G. y cols. ...908/916
- PROBLEMAS médicos habituales relacionados con la paciente embarazada - Dra. Lorena Quiroz V. y col. ...917/923
- INFECCIONES cérvico vaginales y embarazo - Dr. Marcelo Pradenas A. ...925/935
- ENFERMEDAD periodontal y embarazo. Revisión de la literatura - Dra. María de los Ángeles Herane B. y cols. ...936/943
- EMBARAZO después de cirugía bariátrica - Dr. Carlos Barrera H. ...944/951
- PROTOCOLO de manejo en pacientes con amenaza de parto prematuro en Clínica Las Condes - Dr. Jorge Andrés Robert S. y cols. ...953/957
- RESTRICCIÓN de crecimiento intrauterino - Dr. Eduardo Sepúlveda S. y cols. ...958/963
- EMBARAZO gemelar - Dr. Gustavo Rencoret P. ...964/971
- CIRUGÍA fetal - Dr. Juan Luis Leiva B. y cols. ...972/978
- ANESTESIA para el trabajo de parto - Dr. Eugenio Canessa B. y cols. ...979/986
- OPERACIÓN cesárea - Dr. Carlos Schnapp S. y cols. ...987/992
- HEMORRAGIA del postparto. Principales etiologías, su prevención, diagnóstico y tratamiento - Dr. Aldo Solari A. y cols. ...993/1003
- TROMBOSIS venosa en el embarazo - Dr. Fernando Ferrer M. y col. ...1004/1018
- DEPRESIÓN perinatal: Detección y tratamiento - Dr. Enrique Jadresic M. ...1019/1028
- ALGUNOS aspectos éticos en la práctica de la Obstetricia - Dr. Sergio Valenzuela P. ...1029/1034
- DIAGNÓSTICO Prenatal: Casos clínicos - Dr. Hernán Muñoz S. y cols. ...1037/1042

### REVISIÓN COCHRANE

- AGENTES progestacionales para el tratamiento de la amenaza de trabajo de parto prematuro o del trabajo de parto prematuro establecido ...1043/1044
- COMBINACIÓN de agentes tocolíticos para la inhibición del trabajo de parto prematuro ...1045/1046
- TRATAMIENTO con medicamentos antihipertensivos para la hipertensión leve o moderada durante el embarazo ...1047/1048

• PORTADA: "La Esperanza II", Gustav Klimt ...1049/1049

INSTRUCCIÓN A LOS AUTORES ...1050/1050

Revista Médica Clínica Las Condes - Bimestral - Circulación restringida al Cuerpo Médico. Distribución Gratuita. Prohibida su venta.

"El contenido de los artículos publicados en esta revista no representa necesariamente la visión y política de Clínica Las Condes y por lo tanto, es de exclusiva responsabilidad de sus autores".

# EDITORIAL

DR. JORGE ANDRÉS ROBERT S.

---

EDITOR INVITADO

Pese a que la única certeza que tiene el ser humano es que algún día va a morir, la muerte siempre nos sorprende. Más aún si afecta de manera sorpresiva e inesperada a una persona en la plenitud de la vida y querida por todos.

Este editorial debería haber sido escrito por nuestro gran amigo y médico, el Dr. Milenko Ivankovic Bizaca (9/3/1959-20/1/2014), miembro de Clínica Las Condes. En forma inesperada y brusca (nos habíamos despedido tres días antes) Milenko falleció a inicios de este año, al comenzar su período de vacaciones. A él le fue solicitado por parte del Comité Editorial de esta revista, un año antes de su partida, que se hiciera cargo como editor invitado de este número, dedicado a la Obstetricia. En forma inmediata aceptó esta tarea y con gran dedicación y esfuerzo planificó los temas a desarrollar y seleccionó a los autores responsables, de modo de poder lograr a cabalidad el propósito que se le había encargado.

Aun cuando el vacío dejado por Milenko en todas las áreas en las que él participaba persiste en el tiempo y que pienso nos acompañará siempre, los proyectos deben seguir su desarrollo. La gran amistad y el trabajo en equipo que nos unió por muchos años, así como la confianza que me entregó el Comité Editorial y que agradezco sinceramente, hizo que me correspondiera tomar el cargo para continuar y concluir el trabajo editorial ya iniciado con anterioridad.

La presente publicación está dedicada a la Obstetricia, especialidad que se encarga de cuidar a la mujer en su período del embarazo, parto y puerperio y que en consecuencia, está íntimamente ligada al momento del nacimiento de una nueva vida.

Considerada una de las cuatro grandes especialidades de la Medicina, la Obstetricia ha evolucionado de forma importante en las últimas décadas. La atención profesional en el control del embarazo, la atención del parto y su resolución en hospitales; la incorporación de nuevas tecnologías (en particular del ultrasonido/doppler); la implementación de procedimientos invasivos; el advenimiento de nuevos fármacos; los conocimientos en la fisiopatología de enfermedades; el aporte de la genética y los avances en anestesia regional, entre otros, han permitido que la mujer embarazada curse este período minimizando los riesgos implícitos en toda gestación. En nuestro país, el diagnóstico oportuno de eventuales patologías que pueden afectar a la madre y al hijo en gestación, asociados a un tratamiento adecuado, permiten tener en la actualidad tasas de mortalidad materna (17/1000 NV) y perinatal (10/1000 NV) propias de países desarrollados.

Entre los distintos temas analizados en esta edición, destaca una breve reseña histórica de la especialidad Obstetricia así como datos estadísticos nacionales y extranjeros. Varios de los capítulos son referidos al diagnóstico y tratamiento de patologías obstétricas y médicas frecuentes. Con especial interés se desarrollan temas referidos a avances recientes en la especialidad como son el diagnóstico prenatal no invasivo y la cirugía fetal. También se hace referencia a la detección de patología fetal y por último y de la mayor importancia, se discuten problemas éticos a los que con frecuencia se ven enfrentados los profesionales a cargo de la mujer gestante.

Sólo me queda agradecer a todos los autores y revisores que participaron en la ejecución de esta revista así como a todas las personas que con su trabajo permitieron su publicación. No tengo dudas que será de gran utilidad para todos los que diariamente ejercemos la especialidad de la Obstetricia en las diversas regiones de nuestro país.

# FERSITOL®



Unica asociación de **INOSITOL + Acido Fólico**  
Producto de Investigación Científica.

Composición única para el  
Tratamiento Global del  
Síndrome de Ovario  
Poliquístico y la Fertilidad.



 **ITF-LABOMED**  
Una Empresa del Grupo Italfarmaco, Italia.

# RESEÑA HISTÓRICA E HITOS DE LA OBSTETRICIA

## HISTORICAL REVIEW AND MILESTONES OF OBSTETRICS

DR. MANUEL SEDANO L. (1), INT. CECILIA SEDANO M. (2), DR. RODRIGO SEDANO M. (3)

1. Unidad de Medicina Materno Fetal. Departamento de Obstetricia y Ginecología. Clínica Las Condes. Departamento de Obstetricia y Ginecología. Facultad de Medicina Universidad de Chile.
2. Interna 7º año de Medicina. Universidad de Los Andes.
3. Centro de Referencia Perinatal Oriente (CERPO). Departamento de Obstetricia y Ginecología. Facultad de Medicina Universidad de Chile.

Email: manusedanol@yahoo.es

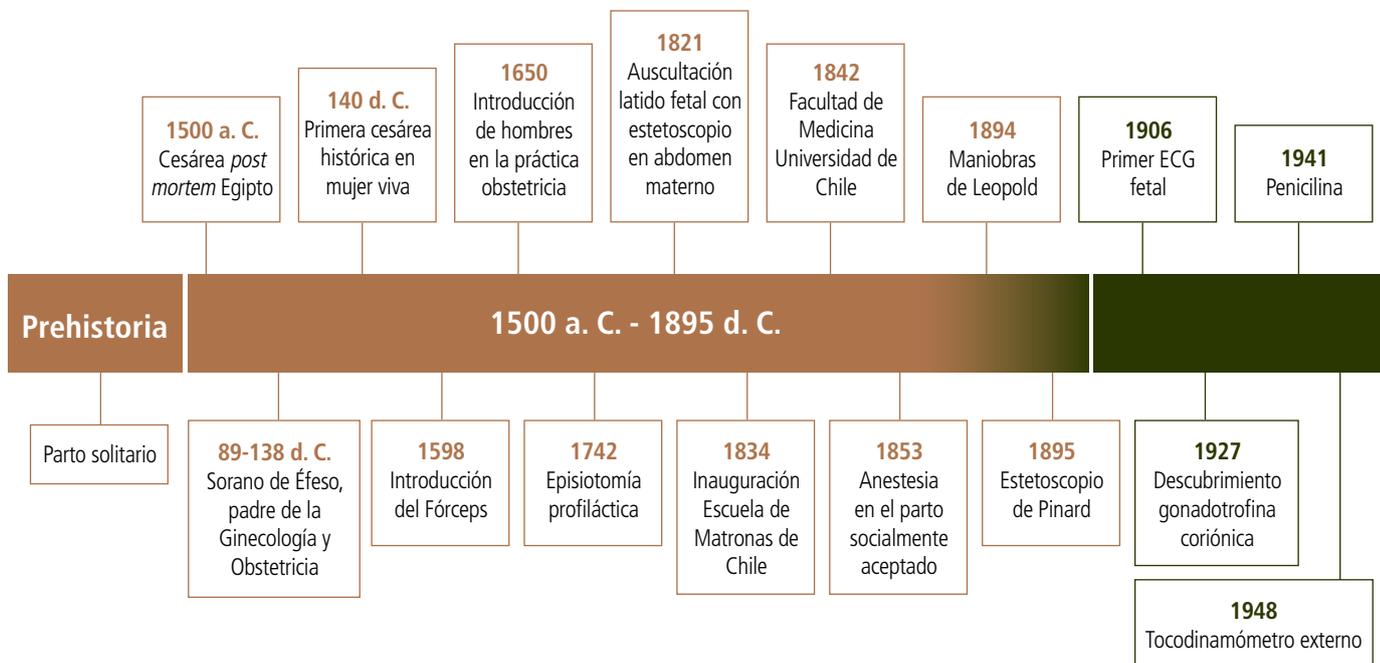
### RESUMEN

En este trabajo se describen algunos hitos importantes de la historia de la Obstetricia en el mundo, sin hacer referencia al impacto estadístico que cada uno de ellos ha significado, pero que se han validado por estar incorporados en nuestras prácticas, usos y costumbres. Desde el ayer, sin conocimiento y sin asistencia profesional del parto, evolu-

cionamos hacia una Medicina Paternalista que hoy se resiste obstinadamente a morir y estamos en busca de dar paso a una con reconocimiento del paciente, quien informado, pueda hacer uso de su autonomía y así decidir lo que es mejor para él.

Palabras clave: Obstetricia, historia, hitos.

### HISTORIA DE LA OBSTETRICIA



**SUMMARY**

*This work describes certain worldwide milestones in the history of obstetrics in the world. Although no statistical impacts are mentioned, these milestones have been validated due to the daily practice and costume. Since former times -without the knowledge and professional assistance in labor- until now, we have certainly evolved to a paternalist medicine that refuses to die, and we are now seeking for the patient's recognition whom duly informed may make use of his/her self-determination and then decide for their best option.*

*Key words: Obstetrics, history, milestones.*

**INTRODUCCIÓN**

El hacer de la humanidad y del hombre en sus orígenes se pierde en el tiempo. Hablar de la historia y su continuo, de algún modo es posarse en la cima de la montaña del pasado y en la base de la del futuro. De esta historia en particular, de la obstétrica, íntima a toda nuestra historia, la conclusión es la evolución de la humanidad y adjunto a ello ha quedado en el camino su precio: el dolor humano.

Y como es de imaginar, no es posible presentar una historia obstétrica que sea representativa de lo ocurrido en todo el mundo, en forma simultánea y en cada época, de igual manera que si se intentara describir el hoy, en donde existen culturas aborígenes y otras muy evolucionadas. Ayer la distancia entre las más y menos evolucionadas era menor a la de

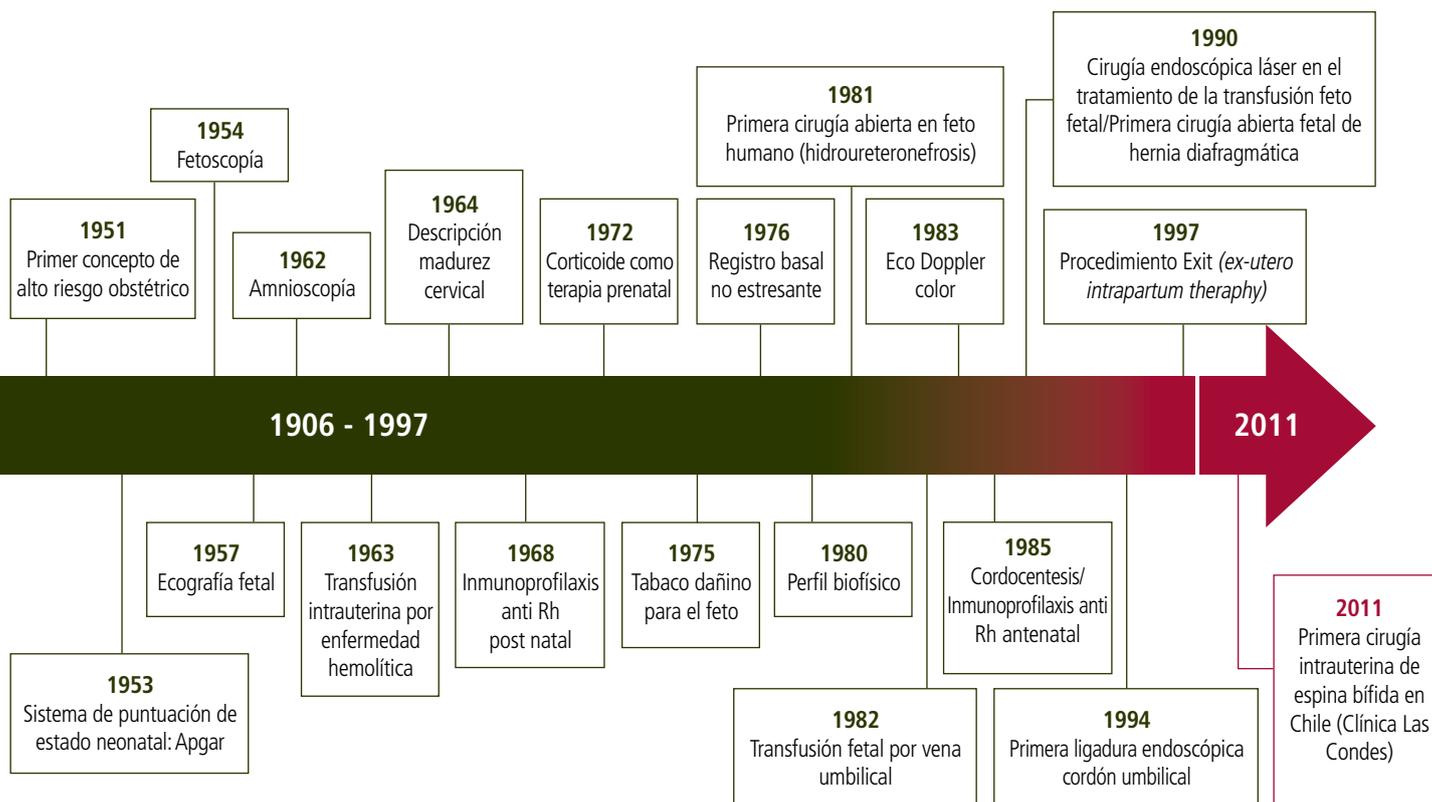
hoy, sin embargo el dramatismo de la diferencia sigue estableciéndose fundamentalmente por el dolor de la muerte prematura tanto de la madre como del producto de su gestación.

En este artículo se presenta un recorrido por algunos de los peldaños caminados por la obstetricia y que la han transportado hasta lo que es en nuestros días.

**EL AYER**

Se asume que el parto en épocas remotas ocurría en forma solitaria, sin ayuda (época pre obstétrica) (1). Esto ya fue descrito en Grecia cuando Homero en un verso del himno a Apolo relata el cuadro típico del parto solitario: "Apolo, hijo de Júpiter y de Latona, va a nacer. Ilitia, árbitro de los dolores vuela a Delos donde está Latona. Ésta, sintiéndose próxima a parir, se sobrecoge, y abrazándose a una palmera, apoya las rodillas en el tierno césped. La tierra entonces le sonríe y nace Apolo" (1).

En la época de la pre obstetricia, es de imaginar la soledad en que ocurrían los hechos, con mayores riesgos que los que podrían darse hoy sin asistencia alguna, en retiro, expuestas a la agresividad del entorno, clima, geografía y en particular a la de animales y fieras. Todo lo anterior tal vez obligaba a la mujer a controlar el dolor, más bien a vivir el proceso sin gritar para no quedar expuestas ellas, ni sus hijos a ser descubiertos, así como lo hacen las hembras de otras especies ¿La exteriorización del dolor en el parto por la mujer será un acto aprendido a partir de la certeza de la protección grupal? En homologación a otras especies, pero siendo la nuestra solidaria y con la inteligencia que nos



caracteriza, la ayuda se condujo a través de la empatía, el espejarse, solidarizar y aportar algo para el otro, en este caso, la otra.

La Obstetricia ("Arte de Partear") (2) se define por la acción de un tercero en el arte de acompañar, proteger, cuidar a la madre e hijo en el proceso del embarazo, parto y puerperio. Los primeros pasos en este arte fueron dados también en épocas remotas de la prehistoria y transmitidos de generación en generación, de boca a oreja, como un buen hacer por el otro y la especie. Probablemente las primeras acompañantes fueron las que habían tenido la experiencia de parir. La aparición de hechiceras, curanderas, brujos, los médicos de la época, u otros semejantes probablemente aparecieron a raíz de casos de partos complejos que no se producían en forma espontánea y por experiencias de muertes maternas como fetales que los obligaba a invocar a través de ellos y hacia los cielos (1) a las divinidades de cada época.

La asistencia en el parto en esas etapas y en la obstetricia primitiva, aún existente en algunos lugares del planeta, siempre ha tenido presente a algunos integrantes. El primero, la motivación, el deseo de colaborar; en segundo lugar, la ignorancia y como tercer componente, maniobras muchas veces inútiles (1) como manteos, golpes, brebajes, amuletos, danzas, cantos, probando primitivamente el ensayo y error. Es en ellas donde se encuentre tal vez el origen de esta ciencia.

Estando el arte permeado desde todas las estructuras de la sociedad, y siendo espejo de ella, aquí no se hace excepción. El Arte y la Obstetricia, (3) con pinturas relativas a la fertilidad, figuras, estatuillas en piedra caliza (30000-25000 a. C.) (4) representativas de mujeres embarazadas o en el acto de parir, son las más antiguas representaciones y anteriores a la escritura, en las que podemos tener alguna información. Figuras de mujeres dando a luz son ancestrales como la encontrada en excavaciones en Turquía central de Catal Hüyük de 6500-7500 a.C. (3,4).

### En la Prehistoria

Es muy posible que la Obstetricia, por abordar un proceso normal y frecuente, sea tan antigua como la Humanidad y fue en el valle del río Indo, donde el arte de la Obstetricia parece haber comenzado (3). Es de hacer notar que en sus orígenes, en la atención del parto sólo las mujeres estaban presentes y según la mitología esta acción también era para las diosas, no para los dioses. Lo corriente para el momento del parto era que la mujer se apartaba de la vista de su sociedad y a lo más, en algunas comunidades, se le permitía al hombre cortar el cordón umbilical (4).

### La Antigüedad

Egipto (6000-1200 a. C.), el Papiro de Ebers (1550 a. C.) (3,5), contiene compendios médicos, información ginecológica de la época sobre prolapsos, qué hacer con cuadros de irritación genital, duchas vaginales, pesarios y hasta cómo provocar un aborto. Así como en la prehistoria, las mujeres eran atendidas sólo por mujeres, el parto lo desarrollaban en cuclillas, en el suelo o sobre ladrillos. Los estimulantes del parto que

también figuraban en ese papiro eran seguramente lo validado de la época y consta del uso de sal, cebolla, aceite, menta, incienso, vino, cáscaras de escarabajo y tortuga. No faltaron en él las orientaciones sobre la lactancia.

Hacia 1500 a. C. (1) aparecen en egipcios y judíos las primeras prácticas sensatas especialmente higiénicas, con exploraciones genitales e intervenciones obstétricas como versiones internas, embriotomías y cesáreas *post mortem*. Hay quien sostiene que el alumbramiento se producía en cobertizos especiales, con techos de paja y que la madre mordía la placenta después del parto, pero esto no está tan claro ¿Leyenda o realidad? (5).

### Mesopotamia (4000-331 a. C.)

Aquí y como se ha visto en otras culturas posteriores, el embarazo ponía a la mujer en condiciones de impureza (6,2), predispuesta a la acción de fuerzas malignas y esa condición ha argumentado ser una de las razones de su aislamiento y separación del grupo en el momento del parto. Hacia 3000 a. C. ya hacían referencias al embarazo prolongado y daban recomendaciones sobre evitar el coito tras el parto (3).

La primera regulación conocida sobre medicina aparece en el código de Hamurabi 1700 a. C. (3,4). Entre ellos primaba una condición sobrenatural de la enfermedad y ésta era un castigo impuesto por diferentes demonios. El médico, para poder curar al enfermo, lo primero que debía identificar era cuál de los 6000 posibles demonios era el causante del problema (2).

### India (4000-1700 a. C. - 500 d. C.) (5)

Al saber de la existencia de una magnífica sociedad india, floreciente entre 4000 y 1700 a. C., no es posible dejar de imaginar que tuvieran avanzados sistemas de salud y no hubiesen tenido algún desarrollo y progresión en el área obstétrica, pero de ello no se tienen pruebas.

Probablemente, el desarrollo de la Obstetricia se inició en el valle del Indus (3) y desde allí se extendió al Oriente Medio como hacia toda la India. Aquí, como en todas las sociedades primitivas y en otras civilizaciones antiguas, las mujeres atendían los partos y eran conocedoras de remedios populares (4).

Uno de los grandes personajes de la medicina india fue Sushruta (VI a. C.) (5), quien escribió un tratado de 900 páginas que se conoce como el primer libro quirúrgico con descripción de operaciones de todo orden incluyendo el área obstétrica. La cuarta parte de su libro lo dedicó al parto. En él describió cesáreas e instrumentos como el fórceps y espéculos para usos tanto vaginales como rectales.

En etapas posteriores d. C. en la India, las intervenciones se desarrollaron en un gran secretismo, por lo que la ciencia cayó en manos de la casta sacerdotal y se prohibió investigar más a fondo los secretos de la vida y de la muerte (5).

### Grecia y Roma 500 a. C. - 500 d. C.

En la antigua Grecia como posteriormente en Roma, ya existían manifestaciones claras de participación en el tema de cesárea *post mortem*, llegando a ser práctica obligatoria en el 715 a. C. entre los romanos. Allí se obligaba a extraer el feto a toda mujer que muriese durante la gestación o durante el parto, antes de darle sepultura (3).

Hacia el año 400 a. C. se inició el estudio de la Anatomía del hombre y animales, base de la medicina científica. Los médicos comenzaron a dejar de mirar hacia el más allá como solicitud de ayuda a su desconocimiento. En aquellos tiempos en Roma (130-150 d. C.), cuando las parteras solicitaban ayuda, la acción de los médicos sólo se concretaba a mutilar los fetos dentro del vientre materno y a extraerlos, utilizando pinzas, ganchos y cuchillos; instrumentos ya descritos también en la cultura India en el Ayurveda, (4,5,2) en el 1500 a. C.

Sorano de Éfeso (98-138 d. C.), considerado el padre de la Ginecología y Obstetricia, escribió su obra maestra "Sobre las enfermedades de las mujeres", en el que incluyó un tratado sobre el parto y que se usó como guía por más de quince siglos. Fue el primer obstetra reconocido de la historia. En su obra describió maniobras para la atención del parto en podálica, cómo cambiar la posición del feto hacia cefálica y el desprendimiento de los hombros. Escribió sobre distocias, cómo proteger periné en el parto semejante a lo actual, así como también sobre siete instrumentos para destruir los fetos muertos y extraerlos del vientre materno. No hizo referencia alguna sobre instrumentos para el extraer el feto vivo (2). Si bien realizó una de las primeras disecciones completas del útero, tenía rechazo hacia la disección por su supuesta inutilidad, lo que probablemente frenó la evolución de la Obstetricia hasta el tiempo de Vesalio. En épocas en que en Roma era frecuente la práctica del aborto criminal, fundó las indicaciones de la interrupción del embarazo.

### Edad de las tinieblas y la Edad Media (476-1492 d. C.) (3)

Entre los años 400 y 1400 d. C. parece haber existido una edad de tinieblas, de retroceso, de ignorancia y lamentablemente de olvido de lo ya progresado en todos los ámbitos. Se descendió a la superstición y la superchería de la época primitiva, reinando la infección puerperal en el dominio de la astrología, religiones y curandería. Los médicos no examinaban, no observaban ni palpaban y para el parto se consideraba indecoroso examinar a las pacientes, independiente de que no sabían qué palpar ni qué preguntar. Lo corriente y lo de mayor preocupación era saber la fecha del calendario y la posición que ocupaban los astros; sus indicaciones eran caprichosas, basadas en su imaginación, sin fundamentos y en latín. Sólo en algunos espacios se mantuvo el recuerdo de la medicina griega y en esos lugares el arte de la Obstetricia, tal como se practicaba en la antigüedad, fue protegido para la posteridad.

*Oribasius* (325-403 d. de C.) tuvo una gran reputación como obstetra en Bizancio, al igual que *Aetius* o Aecio de Amida quien con sus textos traducidos, otorgó la base de los conocimientos para los médicos árabes entre los siglos IX y XII.

### Renacimiento, época de la Obstetricia Moderna

Tras el sueño de la Edad Media, renacieron las artes, las ciencias y también la Obstetricia. Los viejos manuscritos son leídos con avidez y ante la necesidad de difusión de las experiencias, aparecieron los textos para la atención de mujeres embarazadas y comadronas. En 1513 el médico germano Eucharius Röslin, confeccionó el libro "El Jardín Rosa" apoyado en los escritos de Sorano del Siglo II y en los de Mustio (o *Moschion*) del Siglo VI. Su traducción inglesa en 1540, se convirtió y se mantuvo como el texto más popular sobre el arte de atender parto hasta el Siglo XVII. Contenía indicaciones sobre la alimentación en el embarazo, pero no de los cuidados prenatales (2).

Ambrosio Paré (1510-1590), gran maestro y guía de las comadronas en la maternidad más famosa de Europa y el mundo del Siglo XV, el *Hotel Dieu* de París, hizo progresar la Obstetricia y su enseñanza revitalizó la idea de versión podálica, la gran extracción en nalgas y fue crítico de la cesárea en su libro publicado en 1579.

Y sobre esta última, la cesárea, si bien existen problemas con el origen de la palabra procedente del latín *caedere* (cortar), hay más dificultades con el poder determinar cuándo fue realizada por primera vez y si se realizó en una mujer viva o muerta. La idea de parto a través de la pared abdominal de la madre data de los tiempos de la mitología. Fue practicada por egipcios, en el imperio romano y como ya fue señalado, entre los hindúes primitivos. La primera referencia de haber sido realizada en una mujer viva consta en escritos hacia el año 140 de nuestra era. Se cree que en 1500 d. C. un castrador de cerdos (Jacob Nufer) fue el primero en realizarla a su mujer, tras prolongado trabajo de parto y del cual sobrevivió. La primera cesárea histórica, realizada intencionalmente (3) de la que se tiene conocimiento exacto fue realizada en Alemania por Gerónimo Tautmann, el 21 de abril de 1610. La madre falleció 25 días post operación.

### SIGLO XVII

En este siglo, el tema de la estrechez pelviana era preocupación en toda Europa. En 1609, Luisa de Bourgeois, fue la primera en aconsejar solucionarla con la inducción prematura del parto (3).

Si bien existían esbozos sobre la construcción de un instrumento semejante al fórceps con Jacob Rueff en Zurich alrededor de 1554, es en este siglo en donde el principal avance lo constituye el desarrollo del fórceps (2) obstétrico de dos hojas, de aplicación separada y articulado, inventado por la familia Chamberlein en 1598. Fue mantenido en riguroso secreto por cuatro generaciones Chamberlain y explotado en su propio beneficio casi 150 años, con todos los cuestionamientos realizados por la historia a su accionar.

Antes de ese avance, fundamentalmente se habían desarrollado instrumentos para la extracción o conclusión de partos con feto muerto y sólo se habían descrito maniobras para extraer un niño vivo como la versión de podálica a cefálica, gran extracción o ayuda manual en el parto. Posterior a ese diseño de fórceps se generaron múltiples

modelos, destacando el elaborado por Palfyn, quien a diferencia de la familia Chamberlain, en 1721, mereciendo reconocimiento admiración y gratitud por el mundo científico, viajó a París para presentar y compartir su modelo personal de fórceps (2).

En París, Francois Mauriceau (1637-1709) investigó los mecanismos del parto y diseñó un método de extracción para la cabeza última en el parto en nalgas. Describió la presentación de frente; partos difíciles con pelvis estrecha; fue tal vez el primero en atender el parto en cama y describió con detalles y fidelidad el cuadro de eclampsia y de infección puerperal. Sólo estaba de acuerdo con la cesárea si es que la madre había muerto y, sobre su pensamiento, Burton escribió en su libro: "Negarse a salvar a una persona cuando está en tu poder es facilitar la muerte, en este caso facilitar la muerte de dos personas es imperdonable" (3).

El año 1650 fue trascendente para la Obstetricia. Los cirujanos tuvieron acceso a la sala de partos del Hotel *Dieu* en París y de esta forma los hombres iniciaron sus prácticas en Obstetricia, hecho que luego se dio en España y 100 años más tarde en Alemania (3).

**En los siglos XVII y XVIII**, la "Edad de la Ilustración", época en que se enfatizó el poder de la razón, se observó una notable preocupación por los trabajos obstétricos científicos, los que contribuyeron al avance de este arte. Hendrik van Deventer (1651-1727) en La Haya, escribió sobre las "deformidades de la pelvis y el parto estacionado"; Hendrik Van Roonhuyze (1622-1672) en Ámsterdam destacó al aconsejar la cesárea en los casos de desproporción feto pélvica, aún cuando estaba proscrita en París debido a la alta mortalidad asociada. En Holanda, en su tratado de Obstetricia, Enrique Van Deventer (1651-1724) mostró la inexactitud de las creencias que se tenían hasta entonces de que el feto se abría camino al exterior por sus propias fuerzas. Charles White (1728-1813) proclamó la asepsia obstétrica.

En París, André Levret (1703-1780) diseñó otro tipo de fórceps, con doble curvatura cefálica y pélvica y realizó trabajos acerca de la arquitectura de la pelvis. Jean Boudelocque (1748-1810) desarrolló técnicas para medir los diámetros de la pelvis. En Dublín, Fielding Ould (1710-1789), introdujo el decúbito lateral izquierdo para el parto y fue conocido como el primer maestro en este arte en Irlanda. Y en ese mismo medio, Sir Fielding Ould, en 1742, preconizó la episiotomía profiláctica y describió correctamente el mecanismo de encaje fetal. En 1753 en Alemania, Juan Jorge Roederer publicó el libro "Elementos del Arte Obstétrico", el cual destaca como el primer tratado de obstetricia científica de origen alemán y, por lo mismo, es considerado el fundador de la Obstetricia alemana. La sinfisiotomía, fue realizada por primera vez en una mujer viva en París en 1777 por Jean Rene Sigault a una paciente con historia de cuatro niños muertos, obteniendo un niño vivo, quedando la madre con una fístula vésico vaginal para toda su vida.

Si bien es cierto que en el período de la Ilustración se observó un gran avance, en el Siglo XIX, la progresión de este quehacer fue vertiginosa. Tanto así, que el desarrollo de la ginecología se separó de la obstetricia.

En 1804, Wenzel realizó el primer parto prematuro artificial; en 1805 Osiander practicó la primera cesárea baja cervical y en 1812 Naegele estableció el modo para calcular la edad gestacional y la fecha probable de parto, considerando la amenorrea.

Fue en 1821, con el descubrimiento fortuito de la auscultación en obstetricia por el médico internista J.Alexandre Lejumeau, cuando este método se estableció como un hito obstétrico para mostrar la vitalidad fetal *in utero*.

En París, en 1821, Madame Lachapelle (3,1) publicó un libro basado en su experiencia de atender partos, en el cual explicó la aplicación de la segunda rama del fórceps y cómo transformar la posición de frente, en cara. Con su publicación se destacó la primacía de una obstetricia femenina en Francia ante una ya conocida masculina en Alemania. Apareció también en ese entonces, la definición y lucha de equipos intervencionistas y no intervencionistas y en ese contexto, Jean Louis Boudeloque (1746-1810) dio manifestaciones de su sabiduría, al mostrar una actitud ecléctica y de carácter moderado de intervenir sólo los casos en que era absolutamente necesario hacerlo.

La introducción de la anestesia, en ginecología como en obstetricia, fue de un gran logro y avance. Young Simpson (1774-1870), en 1847 en Edimburgo, utilizó con éxito el éter para aliviar el dolor en el parto y el año siguiente, el cloroformo como analgésico. Sin embargo, este método no se consolidó hasta que John Snow en Londres, administró cloroformo a la reina Victoria en 1853, haciéndose socialmente aceptable su uso en el parto (3).

Y cómo no hacer presente en nuestros días nombres como Gustav A. Michaelis (1798-1848), quien describió el diámetro pelviano conjugado verdadero de menos de 8,75 cm como indicador de la existencia de pelvis estrecha y el rombo que lleva su nombre en búsqueda de respaldar la simetría pelviana; el de Karl S.F. Crede (1819-1892), quien introdujo el método de dirigir la expulsión de la placenta; el de John Braxton Hicks (1825-1897), quien describió las contracciones rítmicas uterinas que se presentan durante el embarazo.

Joseph Claude Anthelme Récamier (1774-1852) introdujo instrumentos de gran valor para la práctica de la especialidad como lo son la legra para explorar la cavidad uterina, el espéculo cilíndrico vaginal y el espéculo bivalvo. En 1864, Hugo Lenox Hodge ideó los planos pelvianos paralelos para precisar el grado de encaje de la presentación fetal. En 1873, Jacob Mateo Duncan, explicó el mecanismo de sangramiento en la placenta previa y el alumbramiento. En 1875, Luis Bandl explicó el método y describió el síndrome de la rotura uterina mientras que en 1877, Esteban Tarnier creó el fórceps conocido por todos quienes se desempeñan en obstetricia, el cual lleva su nombre. En 1894, Christian Leopold describió sus clásicas maniobras para definir la condición fetal con relación a la madre, las que son de gran trascendencia en la semiología obstétrica y enseñadas hasta nuestros días. La cesárea se modificó y los índices de mortalidad mejoraron hacia fines del Siglo XIX.

Adolf Kehrer y Sanger en 1882 cerraron la pared uterina, sentando las bases para lo que sería la técnica actual (3).

El Dr. Adolfo Pinard (1844-1934), en París, fue uno de los primeros en exaltar la semiología del examen abdominal en el embarazo. Estableció las condiciones para aplicar un fórceps (2) y por su carácter inventivo, su apellido es particularmente conocido entre nosotros por el recordado estetoscopio diseñado por él (1895). En esa época, fue también gran defensor del parto antes de término, a fin de evitar la desproporción feto pélvica.

### La fiebre puerperal (3)

La fiebre puerperal fue descrita por Hipócrates, pero no existe más referencia del proceso hasta la mitad del Siglo XVII y fue mencionada con esta terminología en 1716 por Edward Strother.

Se acepta que el obstetra australiano Thomas Denman (1733-1815), fue el primero en sugerir que la fiebre puerperal era contagiosa y probablemente ligada a los médicos que atendían a las pacientes. Ignaz Philipp Semmelweis (1818-1865), médico cirujano húngaro, que trabajaba como obstetra asistente en un Hospital General de Viena, observó la relación de mayor cantidad de infecciones en las pacientes atendidas por estudiantes de medicina y médicos de la sala de disección *post mortem* y concluyó que la infección les era transmitida por ellos. En 1847 introdujo el lavado rutinario de manos con líquido clorado, el que después cambió a lima clorinada, observando con este simple acto, una rápida disminución de la mortalidad.

Luis Pasteur (1822-1895) fue uno de los principales contribuyentes al conocimiento de este cuadro. Creía que microbios específicos producían enfermedades específicas. Descubrió el *Streptococcus* (1860; 1879) y mostró que era la causa de la infección puerperal, no existiendo terapia eficaz hasta la aparición de los antibióticos.

### Siglo XX (3)

La anestesia fue un gran paso en relación al manejo del dolor en la embarazada y marcó un gran hito en 1847. Cathelin, en 1903, dio otro gran paso tras publicar un tratado de anestesia epidural, introduciéndola en cirugía obstétrica. En 1911 Stokel la aplicó en el parto normal.

En 1906, Enrique Dale, descubrió la acción oxitócica del extracto posterior de hipófisis y en 1913, Watson difundió el esquema para la inducción médica del parto con aceite de ricino, enema de jabón, sulfato de quinina y extracto de lóbulo posterior de hipófisis.

En 1916 Kjelland creó el fórceps que lleva su nombre y que es de uso en la práctica obstétrica actual. J. Kreis también se mantiene vigente, quien en 1925 sostuvo que la "bolsa de las aguas" era inútil para la dilatación cervical y aconsejaba su ruptura con cualquier grado de dilatación, siempre que no exista desproporción manifiesta. Otro nombre destacado en el rubro es Erich Bracht, quien en 1935 preconizó sus maniobras para la atención de parto en podálica, vigentes en nuestra *Lex Artis*.

### OBSTETRICIA ACTUAL

Larga es la enumeración de los múltiples procedimientos incorporados en las últimas décadas y describir la historia de cada uno de ellos sería imposible.

La invitación es a tomar conciencia de la abismante diferencia en la velocidad de cambio de hoy comparada a la del ayer. La obstetricia se ha incorporado en el centro de la medicina, las ciencias y la tecnología. Ahí debió estar siempre, como pilar de la vida y la reproducción, para otorgar a la mujer el reconocimiento a su inversión constante de vida por la vida; su maternidad.

El progreso obstétrico en el pasado, junto a la medicina general, ha mostrado múltiples ascensos y descensos, escalando pequeños y grandes peldaños. Desde aquel ayer en que se realizó la primera disección humana, en la búsqueda de conocer las características del templo de la existencia de cada hombre; su cuerpo, hasta la incorporación del espéculo en la exploración genital; las mascarillas quirúrgicas en 1843; el uso de guantes en el pabellón quirúrgico en el Siglo XX; el reconocimiento del factor el Rh<sup>o</sup> en 1940; las transfusiones sanguíneas; la introducción de los antibióticos; las sulfonamidas en la década de los 30 y la penicilina a partir de 1941. Todo hasta esa época fue de un lento transitar.

La plasmaféresis fue utilizada por primera vez en un trastorno inmunológico en 1959 y fue muy popular en la década de los 70-80 en el manejo de las embarazada Rh (-) sensibilizadas, en donde no mostró los beneficios esperados. Sí lo hizo en ese tema la incorporación de la inmunoprofilaxis antiRh postparto en 1968 y la aplicación antenatal en 1985. En la misma patología y en el manejo de la anemia fetal, se incorporan las transfusiones intrauterinas. Orimero la intraperitoneal por Liley en 1963 y luego la intravascular por Rodeck en 1981.

El amnioscopio fue diseñado por Erich Saling en 1962, siendo la amnioscopia de gran utilidad en las décadas del 70-80, especialmente en la búsqueda de meconio fetal; el que hoy está en desuso en nuestro medio. La amniocentesis fue y ha sido un gran recurso para la evaluación del medio fetal; se practicó por primera vez en 1882, sólo para polihidramnios, y más cercano a nuestros días, para madurez fetal, estudio citogenético, infecciones y otros.

La monitorización electrónica fetal fue ideada en búsqueda de evaluar el confort fetal intrauterino e iniciada en la década de 1960. Tanto Hon como Caldeyro-Barcia realizaron múltiples estudios para su aplicación y fue establecida en la clínica en la década de 1970 como monitorización electrónica basal no estresante, como *test* de tolerancia a las contracciones inducidas o registro durante el parto; todos aún en uso en nuestros días.

La historia de la ecografía en medicina data del año 1942, pero su uso en obstetricia se inició en 1957 con el Dr. Donald, a partir de las ecografías

provenientes del cráneo fetal. Fue en 1976-1977 cuando la ecografía bidimensional, como un gran hito, se incorporó regularmente en el uso clínico en el sector privado y muy pronto en el sector público, generalizándose en esta área en la década de 1980. Es con este hecho, cuando el feto dejó de ser tan imaginario para la madre como para el médico tratante. Hoy en día, es mucho más cercano con la ecografía tridimensional.

En 1983 se sumó el primer Equipo de Doppler en color que permitió visualizar y estudiar en tiempo real y a color los flujos vasculares. Ha sido tal su evolución en nuestra especialidad, que ha llegado a tener gran trascendencia el estudiar los flujos fetales, placentarios y maternos, en el manejo de los embarazos de alto riesgo.

Junto a los desarrollos en el campo del ultrasonido, la incorporación de la Resonancia Nuclear Magnética en el estudio fetal y actualmente la biopsia de vellosidades coriales, amniocentesis genética, cordocentesis, estudios moleculares y bioquímicos como de DNA libre fetal en sangre materna, han sido incorporados más regularmente en la clínica obstétrica del mundo desarrollado. Esto, tanto para pesquisas de alteraciones morfológicas, genéticas, cromosómicas y sexo fetal, así como para el desarrollo en la cirugía fetal.

En cuanto a medicamentos, la insulina generó un gran avance en el manejo de la embarazada diabética y su pronóstico; los corticoides en la maduración pulmonar fetal y otros beneficios en el recién nacido reconocidos hoy. La oxitocina en la inducción y conducción del parto, en el alumbramiento y el puerperio, y la metilergonovina en el postparto. El sulfato de magnesio en la preeclampsia y eclampsia; las prostaglandinas para la maduración del cuello uterino, en la inducción del parto, en el postparto, en la resolución de los abortos retenidos y su uso en ginecología. Todos ellos han sido de gran trascendencia en la especialidad y constituyen hitos.

En las últimas décadas, la evolución de la Medicina en general ha mejorado la prevención, el diagnóstico, manejo y pronóstico de la diferentes patologías (diabetes, hipertensión, cardiopatías, endocrinopatías, trasplantes etc.) y eso ha influido en nuestro quehacer de la misma forma, pero la espectacular evolución de la Pediatría Neonatal (3), la Neonatología y su interacción con la obstetricia, han permitido una progresión inesperada en el pronóstico de los embarazos de alto riesgo hasta nuestros días.

Desde aquel ayer muy lejano de la prehistoria, hasta las nuevas técnicas de asepsia, medición de la altura uterina, auscultación de los latidos cardiorfetales, la consideración y cuantificación de los movimientos fetales en búsqueda de reconocer el confort fetal intrauterino y todo lo ya descrito: fórceps, cesárea, ecografía, medicamentos, antibióticos, etc., han sido cada uno de ellos un hito en la obstetricia. Todos y cada uno de ellos hicieron la diferencia hacia una mejor atención de la mujer embarazada y contribuyeron a disminuir con su uso, directa o indirectamente, la morbimortalidad materno fetal.

## EN CHILE

En el país la historia no fue tan diferente. En épocas anteriores al descubrimiento de América el quehacer obstétrico precolombino debió ser semejante al de otros pueblos primitivos. Primero con el alejamiento hacia el parto solitario con carácter culposo y de impureza, luego acompañado del empirismo regional hasta alcanzar más tarde su progresión en el período de la Colonia en que se organiza el oficio de Partera o Empírica (6).

En la época de la República, impulsados por la necesidad de responder a las deplorables condiciones de salud y de atención en el parto -con complicaciones infecciosas como la fiebre puerperal y muertes maternas- se gestó la profesionalización de la atención del parto con la inauguración de la Escuela de Matronas el 16 de julio de 1834, dirigida por el médico francés Lorenzo Sazie y que junto a la creación de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile en 1842, constituyen los grandes hitos del rubro en el Chile republicano (6).

La Matrona, como profesional, se ha transformado desde aquella época de atención empírica, al hoy, en un pilar fundamental en la especialidad junto a los Ginecólogos Obstetras del país. Se desempeña con excelencia, tanto en el sector privado como en el público; a nivel primario como secundario; en las salas y pabellones de obstetricia y ginecología; en las Unidades de Neonatología y de urgencias gineco-obstétricas; en la gineco-obstetricia infanto-juvenil, en oncología ginecológica; tanto en roles técnicos como administrativos y en docencia de pre y post grado, potenciando cada día sus conocimientos e irradiando su mística, nobleza, celo, dignidad, destrezas y habilidades en todo el país. Son nuestras compañeras de labor, con quienes compartimos los más y también los menos del día a día, por meses, años y algunos por la vida entera. Nuestra gratitud por ser parte de este binomio con nosotros, por ser reserva para el equilibrio racional-emocional y por ser parte de la inmensa responsabilidad que tenemos de velar por la reproducción sana de nuestra sociedad.

Nuestra gratitud a todos nuestros antecesores Profesores y Médicos Ginecólogos Obstetras, que con sus dedicaciones de vida personal y familiar en la especialidad que vela por la reproducción de la sociedad, permitieron ese remontar desde tiempos heroicos de la obstetricia, hasta nuestros días. Entre todos han sumado toneladas de esfuerzos, con gran pasión y desinterés personal, permitiéndonos llegar a ser lo que somos y es la sociedad hoy.

## EL FUTURO

En los últimos 30 a 40 años, las interrogantes de siempre de la madre con relación a su feto, han tenido mejores respuestas gracias al progreso del conocimiento, ciencia y tecnología. El perfeccionamiento de lo ya conocido como la ecografía 3D, permitirán una mejor visualización del fenotipo fetal. La accesibilidad quirúrgica al feto, el estudio del DNA libre fetal, como de células fetales en circulación materna y otros inimaginables requerirán de la presencia de equipos multidisciplinarios

de medicina familiar, consejería genética, medicina reproductiva pre y post implantatoria, obstetras especialistas en medicina embrionaria y fetal, ecografistas, endoscopistas, cirujanos fetales, biólogos, especialistas en ingeniería genética, perinatólogos y comités de ética clínica desarrollados en esta temática para la regulación de este hacer obstétrico.

### REFLEXIONES FINALES

La magia, la adivinación, plegarias y sacrificios; el incienso y la mirra; el vino; los baños de alcohol; las resinas, bálsamos y pócimas minerales y vegetales; ungüentos; inhalaciones; supositorios y enemas de esto y aquello fueron y han sido siempre una luz de esperanza para el reencuentro con la salud, mitigar el dolor y/o lograr un resultado deseado.

*“Todos nosotros estamos impregnados del conjunto de prácticas y creencias de nuestro tiempo, del mismo modo que nuestros*

*progenitores lo estuvieron del suyo”* (4). Así como Andrés Vesalio defendía la doctrina de los cuatro humores y William Harvey creía en la existencia de *“espíritus vitales”* que actuaban sobre el corazón, Ambroise Paré, pionero en el tratamiento moderno de las heridas, creía en las brujas.

¿Podríamos intentar decir que a los médicos de hoy o del mañana, el conocimiento, la Ciencia y la Tecnología los hará impermeables a aquello? El saber de la vida, la sabiduría, tal vez, sea una garantía para alcanzar dicha impermeabilidad.

El máximo respeto hacia aquellos que usaron de todo en el pasado, queriendo ayudar sin conocimiento, con la verdad de sus tiempos, con amor y compasión; buscando la misma verdad que aún nosotros buscamos. Probablemente seremos vistos en el futuro, así como nosotros los vemos a ellos en el presente.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Huamán-Berrios JE. Historia de la Obstetricia: ensayo sobre algunas ideas de la Obstetricia [Acceso 3 de mayo de 2014]. Disponible en: [http://www.hospitalelcarmen.gob.pe/documentos/protocolos/publicaciones/Ensayo\\_Sobre\\_Las\\_Ideas\\_De\\_La\\_Obstetriciano.pdf](http://www.hospitalelcarmen.gob.pe/documentos/protocolos/publicaciones/Ensayo_Sobre_Las_Ideas_De_La_Obstetriciano.pdf)
2. Lattus, J. (2012). Fórceps. Embryulcia el fórceps en Obstetricia. Santiago.
3. O'Dowd, M; Philipp, E. (1995). Historia de la Ginecología y Obstetricia. Barcelona. Edika Med.
4. Lyons, A; Petrucelli, R. (1998). Historia de la Medicina. Barcelona. DOYMA.
5. Jacomet, P. (2010). Medicina en la Historia. Laboratorios Recalcine.
6. Mayorga, L. Historia de la Obstetricia en Chile. Rev Chil Obstet Ginecol 1976; 41: 1-13.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

# CHILE, UN BUEN LUGAR DONDE NACER: MORBIMORTALIDAD MATERNA E INFANTIL A NIVEL GLOBAL Y NACIONAL

*CHILE, A GOOD PLACE OF BIRTH: MATERNAL AND INFANT MORBIDITY AND MORTALITY AT GLOBAL AND NATIONAL LEVEL.*

DR. ROGELIO GONZÁLEZ P. (1)

1. División de Obstetricia y Ginecología. Centro de Bioética. Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Clínica Santa María.

Email: rogonza@med.puc.cl

## RESUMEN

*Chile es hoy en día uno de los países con mejores condiciones de salud materno infantil a nivel global; situación que es comparativamente muy superior a otros aspectos de la vida nacional. Los principales indicadores actuales de mortalidad materna, de 18 por cien mil nacimientos e infantil y perinatal de 7 y 10 por mil nacimientos respectivamente, reflejan esta situación. Estos logros son consecuencia de un esfuerzo nacional, por la implementación de políticas públicas planificadas a largo plazo con esos fines.*

*Palabras clave: Chile, maternidad, nacimiento.*

## SUMMARY

*Chile is now one of the best countries in maternal and child health conditions, this situation is comparatively better than other aspects of national life. The main current indicators for maternal mortality of 18 per one hundred thousand births and infant and perinatal death of 7 and 10 per thousand births respectively, reflect this situation. These achievements are the result of a national effort for the implementation of a long-term public policies oriented to this goals.*

*Key words: Chile, maternity, birthplace.*

## INTRODUCCIÓN

Chile es hoy en día uno de los países con mejores condiciones de salud materno-infantil a nivel global, esta situación es comparativamente muy superior a otros aspectos de la vida nacional. Las cifras materno-infantiles por todos conocidas, han sido destacadas en el informe de salud global de la Organización Mundial de la Salud publicado en 2000 (1-11).

Esta situación desde luego no siempre fue así y no corresponde a la evolución natural de las cosas. Son cambios que requieren voluntad y firmes decisiones a nivel político y a nivel de las propias personas.

*“Cuando nació mi madre se moría”  
madre, he llegado tarde para besarte  
Para que con tus manos me bendigas”  
desde que tu te fuiste, yo siento la amargura infinita de  
haberte llamado tantas cosas”*

(Luna, El río invisible) Pablo Neruda a los 16 años, sobre la muerte de su madre en Parral, Chile, julio de 1904 (12).

A comienzos del Siglo XX, como lo proclama emotivamente el poeta, Chile presentaba una de las peores condiciones del mundo para la maternidad y el nacimiento. Es más, el informe de la Liga de las Naciones de 1938, lo cataloga como el país con la más alta mortalidad

infantil del mundo. Influentes personalidades del ámbito médico, político y religioso, llamaban fuertemente la atención nacional sobre esta dramática realidad (13).

Es un período histórico de crisis a nivel global, durante el cual se enfrentan grandes conflictos con distintas visiones sobre cómo construir la sociedad y elevar los niveles de vida de las naciones. Chile enfrentaba además, una situación de pobreza y desigualdad extrema, una evidente crisis en la situación de salud y vida de las madres durante el período de su maternidad, parto y crianza de sus hijos. El riesgo de morir en estos períodos vulnerables de la vida eran inaceptablemente elevados.

Enfrentados a aquel trance histórico, los líderes políticos de esa época debieron tomar cruciales decisiones con el fin de mejorar las condiciones y opciones de vida de las personas en sus períodos más vulnerables. Se optó por buscar una organización social más participativa y equitativa; características que se han mantenido hasta hoy como una suerte de consenso nacional.

A partir de aquellos años, se ha observado una tendencia secular hacia una sostenida mejoría en los principales indicadores de salud materno-infantil, particularmente desde la década de los años 60 en adelante.

### CONTEXTO GLOBAL Y ACTUALIDAD DEL TEMA

A nivel global la población se ha cuadruplicado en los últimos 100 años, alcanzando recientemente a siete mil millones de personas. Anualmente ocurren en el mundo 136 millones de nacimientos, de los cuales 10 millones de niños y niñas fallecen antes de cumplir cinco años; y ocho millones antes del primer año de vida. Aproximadamente 300 mil mujeres fallecen en el mismo período, debido a causas asociadas al embarazo, parto o puerperio. El 99% de estas muertes provienen del mundo en desarrollo, principalmente del sur de África y Asia y son evitables con cuidados médicos básicos y oportunos, asociados a sistemas de salud eficientes (3-7).

La situación materno-infantil adquiere por lo tanto a comienzos del Siglo XXI, características de emergencia epidemiológica, con necesidad de intervenciones urgentes a nivel mundial. La solución de este problema es ampliamente conocida y evidente: la constituye la otorgación de cuidados médicos básicos por personal capacitado en el período antenatal, parto y puerperio, promover el mejor ambiente para recibir al recién nacido en condiciones de equidad, así como su protección en sus primeros meses y por supuesto también lo es la disminución de la natalidad en los países en que los nacimientos constituyen un riesgo vital importante.

Esta crisis es enfrentada con acuerdos políticos del más alto nivel, como son los Objetivos del Milenio de Naciones Unidas (acordados en 1990) así como metas a lograr en 2015: erradicación de la extrema pobreza y del hambre; acceso universal a la educación primaria; igualdad de la mujer; reducción de la mortalidad infantil en dos tercios (ODM 4):

mejora de la salud materna y disminución de la mortalidad en tres cuartos, (ODM 5), combate contra el VIH y la malaria; sustentabilidad ambiental; y alianzas globales por el desarrollo (1,2).

Los indicadores propuestos para los ODMs materno-infantiles son los siguientes: Tasa de Mortalidad Infantil (TMI) en menores de cinco años; Razón de Mortalidad Materna (RMM); cobertura de atención profesional del parto y acceso universal a la salud reproductiva

A nivel global, a comienzos del nuevo milenio se han logrado progresos importantes, como la reducción desde aproximadamente 500 mil muertes anuales en 1990 (RMM de 400/100.000 NV), a cerca de 287 mil en 2010 (210/100.000 NV), es decir, una disminución de más de un 40%. Este período histórico de observación tan estricta ha permitido mostrar la enorme inequidad en la situación materna a nivel mundial y regional. Así la meta propuesta ha sido alcanzada sólo por una minoría de países, fundamentalmente del Este de Europa. En su gran mayoría (99%), los países con peores indicadores han logrado a su vez progresos menores (2).

### La situación en Latinoamérica (realidades similares)

En el continente americano viven aproximadamente 910 millones de personas. Los nacimientos anuales son aproximadamente 16 millones, de los cuales el 71% corresponde a Latinoamérica. Las cifras de mortalidad y morbilidad materna son extremadamente altas: fallecen 22 mil mujeres durante el embarazo y puerperio y 500 mil niños mueren antes de cumplir cinco años. La tendencia regional indica una lenta mejoría en sus indicadores principales, lamentablemente con grados importantes de inequidad entre los países y al interior de ellos.

El mayor acceso a niveles superiores de educación y la mayor inversión en la salud pública con programas específicos para los sectores más vulnerables, incluyendo las embarazadas y los niños, son factores comunes entre los países con mejores resultados, como sucede en Chile, Uruguay, Costa Rica y Cuba. Este común enfrentamiento del problema, desde la perspectiva de la equidad y justicia de los países con mejores resultados, es muy interesante al elucubrar en las bases racionales de estas políticas sociales.

### Chile Siglo XX

Así en el presente siglo se ha priorizado la salud materno-infantil al nivel de las grandes metas de la humanidad, sirva esta analogía como contexto al mirar en forma retrospectiva el desafío que vivió el Chile del Siglo XX.

La primera mitad del siglo pasado transcurre, a pesar de los esfuerzos realizados en sus políticas públicas, como un país segregado, inequitativo y con grandes bolsones de pobreza, analfabetismo y desnutrición en el campo y en la periferia de las grandes ciudades. En los aspectos de salud general se registraron incipientes y promisorias mejorías durante los años 40 y 50, principalmente asociadas al uso de los nuevos antibióticos y la creación del Servicio Nacional de Salud. Un

sistema de un único organismo coordinador nacional, encargado de implementar las políticas de salud, fue crucial en la mejoría de la salud de las naciones en vías de desarrollo.

Entonces, en un período de 50 años, se produjo ese dramático cambio sólo comparable a las transformaciones ocurridas en Europa en un todo un siglo.

El inicio de esta respuesta radica en los grandes consensos políticos, médicos y sociales en cuanto a la necesidad de:

- Aumentar la atención profesional del embarazo, parto y puerperio, mediante el desarrollo de escuelas universitarias de matronas
- Disminuir la natalidad dentro de un contexto de valorar a las personas en su dignidad y respetando su autonomía de decidir el número de hijos de acuerdo a sus posibilidades de crianza
- Promoción y fortalecimiento de la familia como núcleo de la sociedad

Se elaboraron programas con activa participación de las mujeres; acceso a anticoncepción oral; y se implementaron siete nuevas escuelas de obstetricia desde donde las matronas egresaban con la capacidad de resolver los problemas más importantes de la mujer en forma profesional. Se crearon consultorios y hospitales regionales orientados a mejorar el acceso y la calidad de la atención en las zonas más alejadas. Todas estas, fueron acciones que se ejecutaron con el objetivo de avanzar hacia una mayor cobertura educacional, participación social y mejorías en la situación económica global (14).

### LAS CONSECUENCIAS O RESULTADOS

En las figuras 1 a la 3, se observa la curva de mejoría secular de la mortalidad materna e infantil de Chile entre 1900 y 2011. Es evidente el descenso dramático. A comienzos del Siglo XX uno de cada tres niños moría antes del primer año de vida mientras que en la actualidad fallecen sólo siete niños por cada mil nacidos. Como se aprecia en los gráficos, las mejorías comienzan en los años 40 y 50, pero son más marcadas y sostenidas desde un punto de inflexión, en la década de los 60. Disminuyó también la natalidad y mejoraron las curvas de mortalidad general en los mismos períodos (figura 1).

Interesante es también evidenciar en la figura 3, la correlación existente entre el aumento de la cobertura de asistencia profesional del parto y la mejoría de los indicadores materno-infantiles en el mismo período estudiado.

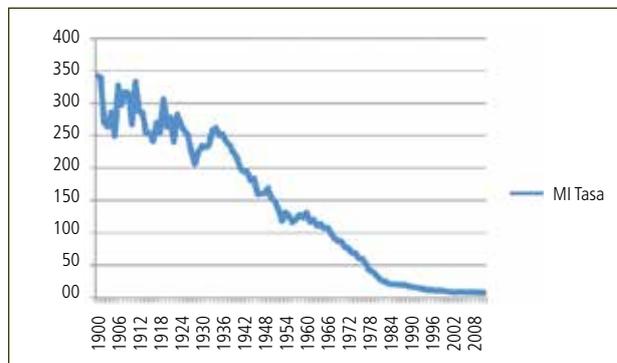
La figura 4 representa que estos positivos cambios en los indicadores nacionales, lo han sido además en la disminución de la brecha entre las poblaciones más pobres y las más ricas del país. En la figura 1 se compara la mortalidad materna en los primeros 15 años del Siglo XXI, estudiada entre el primer quintil de comunas más pobres y el quintil de comunas más ricas, la diferencia disminuye en un 30% en el período analizado. Los aspectos infantiles tienen una disminución similar de la brecha (15,16).

**FIGURA 1. TASA BRUTA DE NATALIDAD (TBN) Y TASA BRUTA DE MORTALIDAD (TBM) DE CHILE ENTRE 1900-2011**



*Nacimientos y muertes totales anuales por mil habitantes. Datos estadísticos recolectados desde DEIS-MINSAI, en forma electrónica y revisión de registros escritos.*

**FIGURA 2. TASA DE MORTALIDAD INFANTIL (MI) DE CHILE ENTRE 1900 Y 2011**



*Muertes por mil nacidos vivos. Datos estadísticos recolectados desde DEIS-MINSAI, en forma electrónica y revisión de registros escritos.*

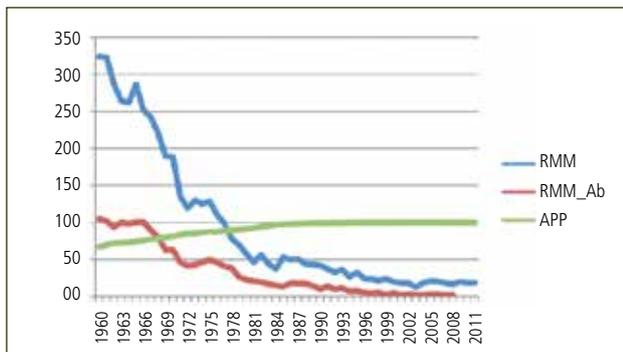
Al realizar el ejercicio de calcular las muertes evitadas o vidas salvadas después de 50 años, si Chile hubiese mantenido los mismos indicadores de los 60, el país alcanzaría la impresionante cifra de mil muertes maternas y un millón de niñas y niños no habría llegado a su primer cumpleaños de vida y no lo habrían logrado de persistir la situación de los 60.

### REFLEXIÓN

En el Chile de los años 60, se enfrentó una dramática situación materna e infantil, período en el cual se tomaron decisiones cruciales para el futuro de la sociedad.

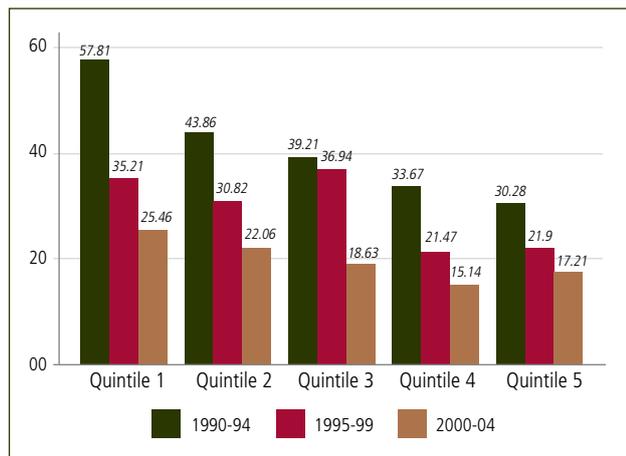
**Las decisiones y acciones:** Se enfocaron en priorizar los aspectos materno-infantiles de la realidad nacional y enfrentar la emergencia epidemiológica y humana de alta mortalidad de las madres al momento

**FIGURA 3. RAZÓN DE MORTALIDAD MATERNA TOTAL (RMM), RAZÓN DE MORTALIDAD POR ABORTO (RMM\_AB) Y ATENCIÓN PROFESIONAL DEL PARTO (APP) EN CHILE ENTRE 1960 Y 2011**



Muertes maternas por mil nacidos vivos y porcentaje de nacimientos asistidos por médico o matrona profesional. Datos estadísticos recolectados desde DEIS-MINSAL, en forma electrónica y revisión de registros escritos.

**FIGURA 4. RAZÓN DE MORTALIDAD MATERNA SEGÚN QUINTILES DE INGRESO**



Muertes maternas por mil nacidos vivos. Chile 1990-94 / 1995-99 / 2000-04 (15).

del nacimiento y de los hijos antes de cumplir un año de vida. Las acciones específicas se realizaron en un contexto de protección a la familia y salvaguarda de la vida de madres e hijos; y consistieron en aumentar la asistencia profesional del embarazo, parto y la primera infancia; además de promover la planificación familiar y disminuir la natalidad (anticoncepción).

Las acciones fueron diseñadas e implementadas desde una visión de justicia y equidad, que en la época consistía primordialmente en

priorizar las acciones para mejorar la marginalidad urbana, la falta de educación, la ruralidad y pobreza extrema.

**Las consecuencias:** La primera y más evidente es la disminución secular de la natalidad, el crecimiento económico y mejoría de los indicadores materno-infantiles. **Cuarenta mil vidas maternas y más de un millón de niños menores de un año se han preservado o sus muertes evitadas**, con políticas adecuadas en su planificación, ejecución y en sintonía con los valores más profundos de la sociedad en los últimos 50 años.

Después de 50 años de una tendencia sostenida a la disminución, asociada a mejores condiciones económicas y de protección social, desde 2005 se ha observado un aumento de los embarazos en todos los niveles sociales. Estos cambios producidos van más allá de lo materno-infantil ya que, acuñaron como un valor social elevado, la maternidad y la crianza de los hijos; y el enfrentamiento de estos desafíos desde la justicia y la equidad.

La sociedad y las personas transitaron desde una de las peores situaciones del mundo, donde la maternidad y la crianza de los hijos era de extrema vulnerabilidad y de un alto riesgo de enfermar y morir; a un país que se presenta como uno de los mejores lugares del mundo para la ocurrencia del nacimiento, de acuerdo a la información presentada.

Así se llega a la expectativa (aunque estacionaria), situación actual con cifras de mortalidad materna bajo 18 por cien mil nacimientos y de siete cada mil niños que fallecen antes de cumplir un año de vida. Las causas por todos conocidas también reflejan estos cambios y plantean nuevos desafíos de acuerdo al escenario actual. Así lo materno es el enfrentamiento de las pacientes extremadamente graves por causas no directamente asociadas al embarazo ("aproximación al tema con el estudio de los "near miss") y lo infantil con el desafío de la prematuridad y las anomalías congénitas, ya lejos quedaron las enfermedades infecciosas estacionales y la desnutrición (16-18).

Los Objetivos del Milenio de Naciones Unidas para disminuir en dos tercios la mortalidad infantil y en tres cuartos la mortalidad materna en los últimos 15 años, no serán alcanzados, sin embargo, la situación es significativamente mejor para las nuevas generaciones.

Estos cambios no fueron espontáneos ni menos la evolución natural de la cosas, son la consecuencia de políticas públicas adecuadas en esta área de la vida nacional; en sintonía con un elevado valor social de la maternidad y de la crianza de las niñas y niños en nuestra tierra.

\*Parte de la información estadística y argumentación ha sido extraída de investigación personal en archivos del Ministerio de Salud de Chile, para tesis de Magíster en Bioética en la Pontificia Universidad Católica de Chile.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Informe sobre la salud en el mundo 2000 - Mejorar el desempeño de los sistemas de salud. [http://www.who.int/whr/2000/en/whr00\\_dgmmessage\\_es.pdf?ua=1](http://www.who.int/whr/2000/en/whr00_dgmmessage_es.pdf?ua=1). Visitado 3 Octubre 2014.
2. United Nations. The Millennium Development Goals Report 2014. Disponible en: <http://www.un.org/millenniumgoals/2014%20MDG%20report/MDG%202014%20English%20web.pdf>. Visitado 3 Octubre 2014.
3. Hogan MC, Foreman KJ, Naghavi M, Ahn SY, Wang M, Makela SM, et al. Maternal mortality for 181 countries, 1980-2008: a systematic analysis of progress towards Millennium Development Goal 5. *Lancet* 2010;375(9726):1609-23.
4. Waage J, Banerji R, Campbell O, Chirwa E, Collender G, Dieltiens V, et al. The Millennium Development Goals: a cross-sectoral analysis and principles for goal setting after 2015 *Lancet* and London International Development Centre Commission. *Lancet* 2010;376(9745):991-1023.
5. Campbell OM, Graham WJ. Lancet Maternal Survival Series steering group. Strategies for reducing maternal mortality: getting on with what Works. *Lancet* 2006;368(9543):1284-99
6. WHO, UNICEF, UNFPA and The World Bank. Trends in Maternal Mortality: 1990 to 2008. Estimates developed by WHO, UNICEF, UNFPA and The World Bank. World Health Organization 2010.
7. Objetivos de Desarrollo del Milenio: Tercer informe del Gobierno de Chile 2010. Disponible en: [www.pnud.cl/odm/tercerinforme/Tercer%20Informe%20Nacional%20ODM%20Chile%202010.pdf](http://www.pnud.cl/odm/tercerinforme/Tercer%20Informe%20Nacional%20ODM%20Chile%202010.pdf)
8. Donoso E. Mortalidad Materna en Chile, 2000-2004. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2006;71(4):246-51.
9. Koch E, Thorp J, Bravo M, Gatica S, Romero CX, Aguilera H, Ahlers I. Women's education level, maternal health facilities, abortion legislation and maternal deaths: a natural experiment in Chile from 1957 to 2007. *PLoS One* 2012;7(5):e36613.
10. González R. Salud Materno-Infantil en las Américas. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2010;75(6):411-21.
11. Donoso E, Carvajal J. El cambio del perfil epidemio- lógico de la mortalidad materna en Chile dificultará el cumplimiento del 5o objetivo del milenio *Rev Med Chile*;140:(10)1253-62).
12. Pablo Neruda. El río invisible. Luna. Editorial Seix Barral. Barcelona, España 1980
13. Alberto Hurtado Cruchaga. ¿Es Chile un país Católico?. Santiago, Chile. Editorial "Splendor", 1941 - 186 páginas.
14. Lara P. Programa de Planificación Familiar en Chile 1965-1973: historia, beneficiarios y primeros resultados. *An Hist Med* 2010; 20: 149-157.
15. González R. Tackling Health Inequities in Chile: Maternal, Newborn, Infant, and Child Mortality Between 1990 and 2004. *Am J Public Health*. 2009 July; 99(7): 1220-1226. doi: 10.2105/AJPH.2008.143578
16. Jiménez J, Romero MI. Reducing infant mortality in Chile: success in two phases. *Health Aff (Millwood)* 2007;26:458-65.
17. Guía Perinatal 2014. Chile: Programa nacional salud de la mujer guía perinatal 2014. [http://web.minsal.cl/sites/default/files/files/guia\\_perinatal\\_2014\\_30012014r\(1\).pdf](http://web.minsal.cl/sites/default/files/files/guia_perinatal_2014_30012014r(1).pdf)
18. Pattinson R, Say L, Souza JP, Broek Nv, Rooney C; WHO Working Group on Maternal Mortality and Morbidity Classifications. WHO maternal death and near-miss classifications. *Bull World Health Organ*. 2009 Oct;87(10):734.

El autor declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

# 50% mayor absorción\*

Nueva TOALLA, nueva TECNOLOGÍA



*Tan eficaz que absorbe hasta tus costos*



- ✓ Menor costo por uso
- ✓ 3 veces mayor velocidad de absorción
- ✓ Mayor resistencia en húmedo

Entrega de dispensadores sin costo.\*\*  
☎ 800 360 690 • [www.elite-empresas.cl](http://www.elite-empresas.cl)



(\*) Versus el promedio de toallas del mercado institucional, método ISO. (\*\*) Dispensadores de toallas higiénicos y sabanillas en comodato, sin costo. [almpublicidad.cl](http://almpublicidad.cl)

# CONTROL PRENATAL

## ANTENATAL CARE

DRA. SUSANA AGUILERA P. (1), MR. PETER SOOTHILL MD. (2)

1. Departamento de Ginecología y Obstetricia. Clínica Las Condes.
2. Emeritus Professor of University of Bristol, England.

Email: saguilera@clc.cl

### RESUMEN

*Los principales objetivos del control prenatal son identificar aquellos pacientes de mayor riesgo, con el fin de realizar intervenciones en forma oportuna que permitan prevenir dichos riesgos y así lograr un buen resultado perinatal. Esto se realiza a través de la historia médica y reproductiva de la mujer, el examen físico, la realización de algunos exámenes de laboratorio y exámenes de ultrasonido. Además es importante promover estilos de vida saludables, la suplementación de ácido fólico, una consejería nutricional y educación al respecto.*

*Palabras clave: Control prenatal, embarazos de alto riesgo, intervenciones, estilos de vida saludables.*

### SUMMARY

*The main targets of antenatal care, are to identify patients at increase risk in order to guide, in the right time make interventions that can prevent those risks and get better outcomes. This is based on medical and reproductive history of the woman, physical examination, laboratory tests and ultrasound images.*

*To promote healthy life-styles, folic acid supplementation, nutrition counseling and pregnancy education, it is also an essential tool of the antenatal care.*

*Key words: Antenatal care, high risk pregnancy, interventions, healthy life-styles.*

### INTRODUCCIÓN

El control prenatal es importante incluso en embarazos saludables. Los controles regulares ayudan a identificar pacientes con mayor riesgo tanto obstétrico como perinatal, agregan intervenciones ligadas a la prevención de dichos riesgos y también contribuyen a promover conductas saludables durante el embarazo. Aunque no es posible obtener estudios científicos randomizados, los resultados sugieren que los hijos nacidos de madres sin controles de embarazo tienen tres veces más riesgo de nacer con bajo peso y cinco veces más probabilidades de morir, en comparación con hijos de madres que reciben control prenatal (1,2). Además de los cuidados médicos, el control prenatal debería incluir educación, soporte emocional y preparación para el parto.

El principal objetivo de los cuidados antenatales es conseguir un embarazo de evolución normal, que culmine con una madre y un recién nacido sano.

### CONTROL PRECONCEPCIONAL

Lo ideal es que los cuidados prenatales se inicien antes de la concepción. Hoy en día es más frecuente que las parejas programen sus embarazos, lo cual permite que consulten antes al especialista, con el objetivo de reducir los riesgos que sean modificables. Sin embargo, aún existe una proporción significativa de embarazos que no son planeados, en los cuales las consecuencias negativas de muchos comportamientos, enfermedades y medicamentos podrían afectar el desarrollo de un embarazo precoz y a menudo dañar al feto, antes de que la mujer se dé cuenta que está embarazada.

Se debe obtener la historia médica personal y reproductiva completa; la historia de salud de la pareja y las conductas de riesgo psicosocial. Se debe realizar un examen físico general (IMC, presión arterial), un examen ginecológico, PAP. Hay que desarrollar también exámenes de laboratorio según corresponda (Hematócrito-Hb, Urocultivo, Grupo Rh y Coombs, VDRL, VIH).

El control preconcepcional incluye una serie de intervenciones destinadas a identificar y modificar los riesgos médicos, de comportamiento y psicosociales con el objetivo de cuidar la salud de la mujer u obtener un resultado perinatal, a través de la prevención y el manejo. Se debe considerar historia familiar, historia genética, estado nutricional, ingesta de ácido fólico, factores ambientales, exposición ocupacional y teratógenos. Sumado a esto, hay que evaluar tabaquismo, consumo de alcohol, uso de drogas, uso de medicamentos, estado inmunológico, depresión, violencia familiar, intervalo entre gestaciones y conductas de riesgo de ETS. Pacientes con patologías crónicas como diabetes y epilepsia deben ser aconsejadas para optimizar el control de su enfermedad antes del embarazo, el cual no debe recomendarse hasta obtener un control óptimo.

Una mujer sana debe comenzar a tomar ácido fólico (400 mg/día), idealmente dos meses antes de la concepción y continuarlo hasta al menos las 12 semanas (3-5).

Como la gran mayoría de los embarazos no son planificados, en Chile desde el año 2000, se fortifican las harinas con ácido fólico, micronutriente que debe estar presente en la dieta de las mujeres antes de la concepción, a fin de prevenir las malformaciones del tubo neural. Esta intervención permitió una reducción de más de 50% de las tasas de defectos del tubo neural (6).

Se deberían ofrecer las vacunas para Rubeola, Varicela o Hepatitis B a las pacientes susceptibles y el embarazo debe evitarse por un mes luego de haber recibido la vacuna, aunque no hay evidencia que sugiera que sean dañinas si se embarazan antes (7).

Es necesario también identificar e intervenir problemas de fertilidad (derivar según corresponda) y facilitar el acceso a servicios de planificación familiar cuando se desee posponer el embarazo.

### CONTROL PRENATAL

Los controles deben comenzar tan pronto como el embarazo sea sospechado, idealmente antes de las 10 semanas, especialmente en pacientes con patologías crónicas o que hayan tenido abortos o malformaciones del tubo neural.

Incluye una serie de controles, generalmente entre 7 y 11 visitas, aunque el número óptimo para un control adecuado en pacientes de bajo riesgo es algo en continua discusión.

Una revisión de *Cochrane* (8) que incluyó países de alto, mediano y bajos ingresos, no encontró evidencia fuerte en el número de partos prematuros y recién nacidos de bajo peso entre los grupos que recibieron un número reducido de controles prenatales (8, en países de altos ingresos y menos de 5, en países de bajos ingresos). Esto, comparado con los controles habituales. Aunque la frecuencia óptima es discutida, el tiempo y el contenido de los controles debe ser determinado de acuerdo a las necesidades y riesgo de cada mujer o su feto. Una mujer embarazada debe tener acceso a una consulta de emergencia las 24 horas del día.

La OMS, en base a un estudio multicéntrico realizado en 2003, recomienda un Modelo Control Prenatal en embarazos de bajo riesgo, con menor número de controles (4) que lo utilizado habitualmente hasta esa fecha, enfatizando aquellas acciones que han mostrado ser efectivas para mejorar los resultados maternos y perinatales; medicina basada en evidencia. Sin embargo, en embarazadas con factores de riesgo materno o fetal, se debe diseñar un programa específico de seguimiento personalizado.

Los objetivos del control prenatal son:

- 1.- Evaluar el estado de salud de la madre y el feto
- 2.- Establecer la Edad Gestacional
- 3.- Evaluar posibles riesgos y corregirlos
- 4.- Planificar los controles prenatales
- 5.- Indicar ácido fólico lo antes posible, para la prevención de defectos del tubo neural

Según el Manual Ministerio de Salud 2008 el **Objetivo General del Control Prenatal es:**

- 1.- Controlar la evolución de la gestación
- 2.- Fomentar estilos de vida saludables
- 3.- Prevenir complicaciones
- 4.- Diagnosticar y tratar oportunamente la patología
- 5.- Derivar a niveles de mayor complejidad cuando corresponda
- 6.- Preparar a la madre, su pareja y familia, física y psíquicamente para el parto y nacimiento, ayudándoles a desarrollar sus respectivos roles parentales.

La frecuencia recomendada para un embarazo no complicado es:

- Cada 4 semanas durante las primeras 28 semanas
- Cada 2-3 semanas entre la semana 28 a la semana 36
- Semanalmente después de las 36 semanas

En relación al esquema recomendado en el Manual Ministerio de Salud, 2008, la periodicidad del control prenatal dependerá del grado de riesgo obstétrico evaluado en el primer control, idealmente antes de las 20 semanas y de los controles posteriores a las 25-30-34-37-40 semanas.

### PRIMER CONTROL

Se debe realizar una historia médica completa, solicitar algunos exámenes de laboratorio e impartir educación acerca de un embarazo saludable.

Además, se debe realizar un examen físico, pesar, medir y calcular el IMC (Índice de Masa Corporal), con lo cual se puede determinar la ganancia de peso recomendada.

### Historia

Es fundamental para evaluar el estado de salud actual y detectar la existencia de posibles factores de riesgo. Son importantes los antecedentes de riesgo en embarazos previos -como partos prematuros, restricción de crecimiento y enfermedades hipertensivas- que tienen alto riesgo de repetirse en embarazos posteriores. También se debe revisar la historia menstrual para determinar edad gestacional, aunque ésta debe ser confirmada a través de ecografía precoz; enfermedades crónicas preexistentes; hábitos de riesgo (tabaquismo, alcohol y drogas, entre otros). Antecedentes familiares de diabetes, hipertensión y restricción de crecimiento en la línea materna aumentan la probabilidad de aparición en la paciente embarazada. También debe ser considerada la historia familiar de malformaciones o enfermedades genéticas.

### Examen físico general y segmentario

Busca cualquier indicio de patología sistémica con énfasis en el sistema cardiovascular, que enfrenta una importante sobrecarga durante el embarazo. Peso, talla, presión arterial. Examen gineco-obstétrico, revisar mamas, visualizar cuello del útero con espéculo, realizar Papanicolaou si éste no está vigente. Si se detecta flujo vaginal sintomático, estudiarlo y tratarlo. En pacientes asintomáticas de bajo riesgo, sin historia de partos prematuros, el tratamiento de vaginosis bacteriana no ha mostrado utilidad (9, 10).

Puede realizarse tacto bimanual para identificar características del cuerpo y cuello uterino y tumoraciones, aunque mucha de esta información puede ser obtenida a través del examen de ultrasonido, por lo cual no se recomienda de rutina. Evaluar pelvis ósea, vagina y periné.

El examen obstétrico abdominal adquiere importancia desde las 12 semanas, ya que el útero comienza a aparecer sobre el pubis y es posible escuchar LCF con ultrasonido. La auscultación de latidos con estetoscopio de *Pinard* puede realizarse a partir de las 18 semanas.

La altura uterina puede ser medida para estimar el crecimiento fetal a partir de las 20 semanas, desde el borde superior de la sínfisis pubiana hasta la parte más alta del fondo del útero. La altura del útero en centímetros entre las 18-32 semanas, es prácticamente igual a la edad gestacional en semanas. Diferencias de más de 3 cm deberían ser estudiadas con ultrasonido para evaluar volumen de líquido amniótico y crecimiento fetal. Existen tablas con las mediciones para cada edad gestacional en las cuales es posible evaluar grado de normalidad de las mediciones efectuadas. Considerar, además, que en la altura uterina puede influir el peso materno, el llenado vesical, la presencia de miomas uterinos, el embarazo múltiple y la presentación fetal.

### Exámenes de laboratorio

**Grupo Rh y Coombs:** Permite identificar a pacientes Rh negativo y establecer si están o no sensibilizadas, con el objetivo de determinar

estrategias de prevención (en las pacientes no sensibilizadas) o manejo (en las sensibilizadas) (12); en las madres Rh positivas permite la identificación de portadoras de otros anticuerpos irregulares.

**Hemograma:** Permite diagnóstico de anemia y tratamiento (11). La serie blanca permitiría identificar eventuales infecciones y enfermedades de baja frecuencia, pero muy importantes, como leucemias. El recuento de plaquetas puede detectar trombocitopenia.

**Glicemia:** En ayunas en el primer control para identificar pacientes con diabetes pregestacional (tipo I y II).

**Sedimento orina y urocultivo:** Para identificar pacientes con infección urinaria y bacteriuria asintomática y así disminuir riesgo de pielonefritis.

**VDRL o RPR:** Permite diagnóstico de embarazadas con sífilis y tratamiento oportuno para prevenir la infección fetal o reducir el daño.

**VIH:** Para el diagnóstico de madres portadoras de VIH, con el fin de prevenir la transmisión vertical. El examen debe repetirse entre las 32-34 sem en pacientes con conductas sexuales de riesgo. Debe hacerse consejería abreviada pre y post examen con énfasis en el diagnóstico y tratamiento.

**Hepatitis B:** Antígeno de superficie, para detectar pacientes portadoras y prevenir el contagio del recién nacido, mediante la administración de la vacuna.

En algunos países (Inglaterra, Australia) se recomienda ofrecer *test* para detectar *Chlamydia* y Gonorrea en pacientes menores de 25 años, con el fin de reducir riesgo de parto prematuro, RPM y bajo peso. Sin embargo, la evidencia actual es limitada (13-19) (un estudio randomizado y cinco estudios de cohorte). También se recomienda *test* para detectar inmunidad para Rubéola, con el objeto de identificar pacientes susceptibles a la vacunación postnatal (protección para el embarazo siguiente).

**La detección de déficit de vitamina D** se recomienda en pacientes de alto riesgo (poco expuestas a la luz, piel oscura, obesas), tanto en la guía británica como en la australiana. No hay evidencia concluyente que la suplementación de vitamina D durante el embarazo mejore el resultado perinatal.

**La realización de *screening* para hipotiroidismo** es controversial, aunque muchas sociedades lo recomiendan. El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología sostiene que la evidencia todavía es insuficiente para el *screening* universal y recomienda realizarlo si hay síntomas, o en pacientes con historia previa de enfermedad tiroidea u otras condiciones médicas asociadas con enfermedad tiroidea. La evidencia actual no sugiere que el tratamiento del hipotiroidismo subclínico mejore el resultado del embarazo.

### Ultrasonido

Se recomienda examen de ultrasonido entre las 11-14 semanas para precisar edad gestacional según longitud céfalo-nalgas y determinar el riesgo de aneuploidías, con evaluación de translucencia nucal, hueso nasal más bioquímica materna (PPAP A, hCG) se obtienen cifras

de detección de un 95% para Síndrome de Down con 5% de falsos positivos. Además, es posible en este examen evaluar el riesgo de desarrollo futuro de preeclampsia o restricción de crecimiento fetal, a través de la evaluación por Doppler de las arterias uterinas (19). Si se detecta este riesgo, se recomienda administrar aspirina en dosis bajas (100 mg) antes de las 16 semanas para reducirlo (20).

Está disponible en el mercado un *test* para el diagnóstico prenatal no invasivo, que analiza el DNA libre fetal en sangre materna, con lo cual es posible detectar trisomías 13, 18, 21, y algunas aneuploidías asociadas a los cromosomas sexuales, a partir de las 10 semanas de embarazo, con sensibilidades mayores al 98% y muy baja tasa de falsos positivos (< 0.5%) (21-23). Sin embargo, aún no se recomienda como *screening* en población de bajo riesgo. Es importante tener claro que no es un *test* diagnóstico, ya que un resultado positivo requiere confirmación con estudio invasivo y un resultado negativo no excluye por completo la posibilidad de que exista una aneuploidía.

#### CONTROLES POSTERIORES

En los controles hay que buscar signos de bienestar fetal como la percepción y número de movimientos fetales. Se debe buscar signos y síntomas de preeclampsia (cefalea, tinitus, fotopsias, edema extremidades,

alza de cifras tensionales >140/90); síntomas de infección urinaria (disuria, poliaquiuria, tenesmo); de amenaza de parto prematuro (contracciones, pérdida de sangre o fluidos por la vagina) y de colestasia intrahepática del embarazo (prurito palmo-plantar de predominio nocturno) (tabla 1).

#### Exámenes segunda mitad del embarazo (28 semanas)

Hemograma, VDRL, prueba de tolerancia a la glucosa para el diagnóstico de diabetes gestacional, repetir *Coombs* indirecto en pacientes Rh negativas y cultivo vagino-rectal entre las 35-37 sem. para identificar pacientes portadoras de *Streptococo B*.

#### Ultrasonido 22-24 semanas

Para evaluar anatomía fetal y con ello, detectar malformaciones congénitas, también en este examen se evalúa la longitud cervical en forma universal (en todas las pacientes), para detección de riesgo de parto prematuro. Debido a que se ha detectado que pacientes asintomáticas, sin historia previa, pero con *cérnix* < 25mm tienen tres veces mayor riesgo de parto prematuro antes de las 34 sem., y si se administra progesterona en este grupo de pacientes es posible reducir este riesgo en un 44% (24,25). Además se realiza evaluación de Doppler de arterias uterinas en pacientes que no lo tuvieron en la Eco 11-14 para predecir riesgo de preeclampsia y restricción de crecimiento fetal.

**TABLA 1. PROGRAMA DE CUIDADOS PRENATALES**

TIEMPO (SEMANAS)	EXÁMENES SOLICITADOS
Primer control	Hemograma / Hto-Hb Urocultivo y Orina completa Grupo sanguíneo Rh/Coombs indirecto VDRL-RPR Ag superficie Hepatitis B Citología cervical Glicemia Ultrasonido por indicación
11-14 sem	Ultrasonido 11 a 14 semanas, para riesgo de aneuploidía, (más bioquímica: BHCG libre PAPP-a, según disponibilidad) Doppler arterias uterinas
20-24 sem	Ultrasonido anatomía y marcadores aneuploidía Doppler de arterias uterinas (si no se realizó en examen US previo) Evaluación del <i>cérnix</i> , según disponibilidad
26-28 sem	Glicemia post prandial, tamizaje de Diabetes, Coombs Indirecto en Rh no sensibilizada. Administración inmunoglobulina anti Rho (Rh negativas no sensibilizadas), según disponibilidad
32-38 sem	Ultrasonido (crecimiento, presentación, placenta) Repetir VDRL/RPR, Hcto-Hb Cultivo <i>Streptococo B</i> (35-37 sem)

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) y el Centro para Control y Prevención de Enfermedades (CDC) recomiendan que, en temporada de invierno, las embarazadas deben recibir vacuna para influenza, además toxoide tetánico, diftérico y la vacuna acelular para *Pertussis* idealmente entre las 27-36 sem. En Chile hace varios años, está indicada la vacunación antiinfluenza para embarazadas a partir de la 13ª semana de gestación.

Debe hacerse algún *test* para identificar depresión durante el embarazo, especialmente en pacientes con antecedentes de patología psiquiátrica previa (se recomienda uso de Escala de Depresión Postnatal de Edimburgo como herramienta de evaluación) (26).

### Consejo nutricional

Se recomienda una dieta balanceada y variada de acuerdo a las preferencias del paciente. Se debe usar el IMC para calcular la ganancia de peso apropiada.

En 2009, el Instituto de Medicina de Estados Unidos actualizó las recomendaciones de ganancia de peso durante el embarazo (tabla 2).

Las embarazadas obesas deben ser aconsejadas para una alimentación saludable y estimuladas a realizar actividad física.

Las embarazadas de peso normal deberían tener una ingesta calórica de 25-35 kcal/kg de peso ideal y agregar 100-200 kcal/día durante el embarazo.

Esta recomendación será mayor en embarazos gemelares o múltiples. En embarazadas con embarazo gemelar con IMC normal, se recomiendan 40-45 kcal/día. Estas pacientes embarazadas requerirán además suplementos de hierro, ácido fólico, calcio, magnesio y zinc.

El consumo de pescado no debería ser mayor a 340 grs. semanales (peces con bajo contenido de mercurio).

Para prevenir Listeriosis (infección bacteriana particularmente dañina para la embarazada), se debe evitar consumir leche no pausterizada, quesos blandos, carne cruda o mal cocida, y cualquier comida mal cocida. Para reducir el riesgo de infección por *Salmonella* se debe

evitar consumir huevos crudos o mal cocidos, o comidas que puedan contenerlos (mayonesa), también carne cruda o mal cocida.

El hierro es el único nutriente cuyas necesidades no son cubiertas con una dieta normal. Los requerimientos son de 30 mg/día y la dieta corriente no supera los 15 mg/día, por lo tanto debe ser suplementado en dosis de 30-60 mg/día de hierro elemental en forma de sales ferrosas como fumarato, gluconato o sulfato, a partir de las 16 semanas.

Según recomendación del Centro para el Control de Enfermedades de Estados Unidos (CDC), la embarazada debe recibir ácido fólico (400 mcg/día), los primeros tres meses de embarazo e iniciar la suplementación tres meses antes de la concepción, para disminuir el riesgo de defectos del tubo neural. Cuando hay antecedentes de embarazo previo con defecto de tubo neural, esta suplementación debe ser de 4 mg/día.

El Colegio británico de Obstetricia y Ginecología recomienda la suplementación de Vitamina D en mujeres en riesgo de deficiencia, aunque aún falta investigación para establecer la dosis apropiada.

Estudios observacionales sugieren que la suplementación con DHA tiene efectos beneficiosos para el neuro-desarrollo pediátrico, mientras que los estudios randomizados muestran resultados confusos.

La ingesta de cafeína debe limitarse a <200 mg/día (2 tazas). El exceso ha sido asociado con aumento en las tasas de abortos.

### Educación

Debe discutirse comportamiento saludable, cuidado dental, mantener ejercicios, evitar exposición a químicos peligrosos, mínimo uso de saunas o tinas calientes, potencial violencia intrafamiliar, uso correcto del cinturón de seguridad (por arriba y debajo del abdomen, no sobre él). Cese de tabaquismo en pacientes fumadoras y evitar consumo de alcohol.

En pacientes con cesárea previa, discutir riesgos y beneficios de trabajo de parto después de una cesárea versus repetir cesárea en forma electiva.

**TABLA 2. GANANCIA DE PESO SEGÚN IMEEUU 2009**

CATEGORÍA	IMC PREVIO AL EMBARAZO	GANANCIA DE PESO (KG)	GANANCIA PESO 2 <sup>do</sup> Y 3 <sup>er</sup> TRIM (KG/SEM)
Bajo peso	<18.5	12.6-18	0.45 (0.45-0.6)
Peso normal	18.5-24.9	11.3-15.8	0.45 (0.36-0.45)
Sobrepeso	25.0-29.9	6.8-11.3	0.27 (0.23-0.32)
Obesidad	>30	5-9	0.23 (0.18-0.27)

Instituto de Medicina de Estados Unidos.

Informar sobre beneficios de la lactancia materna y fomentar su práctica.

**Ejercicio:** La mujer debe ser animada a continuar o comenzar un plan de ejercicios aeróbicos durante el embarazo, siempre que éstos no produzcan fatiga extrema y no constituyan un riesgo potencial como deportes de contacto físico, actividades con riesgo de trauma abdominal o el buceo.

**Actividad sexual:** En mujeres sanas, la actividad sexual hasta cuatro semanas antes de la fecha de parto no implica riesgos; debe ser suspendida en presencia de síntomas de aborto, parto prematuro o metrorragia.

**Trabajo:** Mujeres con embarazos no complicados pueden continuar trabajando en nuestro país hasta las 34 semanas, siempre que el trabajo que realicen no implique trabajo físico considerable, muchas horas de pie, o estrés importante.

**Viajes:** En la primera mitad de la gestación los viajes no aumentan el riesgo del embarazo; en el tercer trimestre, los viajes prolongados no debieran realizarse frente a condiciones de riesgo. Los viajes en avión con cabina presurizada son seguros; en general las líneas aéreas internacionales los permiten hasta las 32 sem., y para vuelos nacionales hasta las 36 sem. Debe informarse sobre el mayor riesgo de tromboembolismo venoso que resulta al combinar embarazo y la ectasia venosa (piernas sin mover por largo tiempo) y recomendar medidas para evitarlo (hidratación adecuada, medias elásticas, mover las piernas durante el viaje).

Debe recomendarse la asistencia a clases para embarazadas, donde se les enseñe sobre posibles complicaciones obstétricas, el trabajo de parto y parto, opciones de manejo del dolor, procedimientos, cuidado del recién nacido, etapa del puerperio y beneficios de la lactancia materna.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Vintzileos AM, Ananth CV, Smulian JC, Scorza WE, Knuppel RA. The impact of prenatal care on neonatal deaths in the presence and absence of antenatal high risk conditions. *AJOG*, 2002, 186(5): 1011-1016.
- Prenatal services, Maternal and Child Health Bureau- HRSA, mchb.hrsa.gov
- <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/493.html>
- <http://www.nice.org.uk/guidance/CG62>
- [www.health.gov.au/internet/main/./ANC\\_Guidelines\\_Mod1\\_v32.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/./ANC_Guidelines_Mod1_v32.pdf)
- Cortes F, Hertrampf E, Pardo E, Mellado C, Villaroel L. Impact of folic acid fortification in Chile. *Am J Med Genet* 2012;158(8):1885-1890.
- Guidelines for Vaccinating Pregnant Women. CDC March 2013. [www.cdc.gov/vaccines/recs/acip/downloads/preg-principles05-01-08.pdf](http://www.cdc.gov/vaccines/recs/acip/downloads/preg-principles05-01-08.pdf)
- Dowswell T, Carroli G, Duley L et al. Alternative versus standard packages of antenatal care for low risk pregnancy. *Cochrane database of systematic Reviews* 2010, issue 10. Art N° CD000934. DOI:10.1002/14651858.CD000934.pub2.
- Carey JC, Klebanoff MA, Hauth JC, Hillier SL, Thom EA, Ernest JM, et al. Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 2000;342:534 - 540.
- Romero R, Chaiworapongsa T, Kuivaniemi H, Tromp G. Bacterial vaginosis, the inflammatory response and the risk of preterm birth: A role for genetic epidemiology in the prevention of preterm birth. *Am J ObstetGynecol* 2004; 190: 1509 -1519.
- ACOG Practice Bulletin. Anemia in Pregnancy. *ObstetGynecol* 2008; 112 (1): 201-207.
- Moise KJ. Management of Rhesus Alloimmunization in Pregnancy. *ObstetGynecol* 2008; 112: 164-176.
- Martin DH, Eschenbach DA, Cotch MF et al (1997). Doble-blind placebo-controlled treatment trial of chlamydia trachomatis endocervical infections in pregnant women. *Infect Dis ObstetGynecol* 5(1):10-17
- Macmillan JA, Weiner LB, Lamberson HV et al (1985). Efficacy of maternal screening and therapy in the prevention of chlamydia infection of the newborn. *Infection* 13(6):263-66.
- Black-Payne C, Ahrabi MM, Bocchini JA et al (1990). Treatment of Chlamydia trachomatis identified with Chlamydiazyme during pregnancy. Impact on perinatal complications and infants. *J Reproductive Med* 35(4):362-367.
- Cohen I, Veille J-C, Calkins BM Improved pregnancy outcome following successful treatment of chlamydial infection. (1990) *JAMA* 263:3160-63.
- Ryan GM, JR, Abdella TN, Mc Neel ey SG et al. Chlamydia trachomatis infection in pregnancy and effect of treatment on outcome. *Am J ObstetGynecol* (1990) 162:34-39
- Rivlin ME, Morrison JC, Grossman JH. Comparison of pregnancy outcome between treated and untreated women with chlamydial cervicitis. *J Mississippi State Med Assoc* (1997) 38(11):404-07.

- 19.** Papageorgiou A, Yu C, Brinda R, Pandis G et al. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18;441-49
- 20.** Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M et al. Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction With Aspirin Started in Early Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2010;116:402-14
- 21.** Chiu RW, Akolekar R, Zheng YW, Leung TY, Sun H, Chan KC, et al. Non-invasive prenatal assessment of trisomy 21 by multiplexed maternal plasma DNA sequencing: large scale validity study. *BMJ* 2011;342:c7401
- 22.** Sparks AB, Wang ET, Struble CA, Barrett W, Stokowski R, McBride C, et al. Selective analysis of cell-free DNA in maternal blood for evaluation of fetal trisomy. *Prenat Diagn* 2012;32:3-9
- 23.** Palomaki GE, Deciu C, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE, Neveux LM, et al. DNA sequencing of maternal plasma reliably identifies trisomy 18 and trisomy 13 as well as Down syndrome: an international collaborative study. *Genet Med* 2012;14:296-305
- 24.** Crane JM, Hutchens D. Transvaginal sonographic measurement of cervical length to predict preterm birth in asymptomatic women at increased risk: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 May;31(5):579-87. doi: 10.1002/uog.5323.
- 25.** Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the mid trimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. *Am J ObstetGynecol.*2012 Feb;206(2):124.e1-19. doi: 10.1016/j.ajog.2011.12.003. Epub 2011 Dec 11.
- 26.** <http://web.minsal.cl/sites/default/files/files/GUiaPERINATAL2013REVISIoN2.pdf>  
Llama la atención la escasez de referencias nacionales; se recomienda revisar documentos del Ministerio de Salud:

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

# DIAGNÓSTICO PRENATAL NO INVASIVO

## NON INVASIVE PRENATAL DIAGNOSIS

DR. SEBASTIÁN ILLANES L., DR. EMILIANO PERTOSI A., DRA. MARÍA ISABEL GONZÁLEZ Z. (1)

1. Departamento de Obstetricia y Ginecología y Laboratorio de Biología de la Reproducción, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Santiago, Chile.

Email: sillanes@uandes.cl

### RESUMEN

*El estudio no invasivo del material genético fetal es hoy en día una realidad. Mediante el uso de tecnología de avanzada, se puede actualmente determinar el grupo Rh fetal, el sexo fetal y trastornos genéticos fetales. El NIPD (Non Invasive Prenatal Diagnosis) ha generado revuelo en la comunidad científica debido a las grandes perspectivas que se abren desde el punto de vista del manejo de las pacientes. En este artículo se presenta el desarrollo que ha tenido el NIPD y sus aplicaciones clínicas actuales.*

*Palabras clave: Diagnóstico prenatal no invasivo, NIPD, DNA libre fetal, cffDNA.*

### SUMMARY

*Nowadays, the non invasive study of fetal genetic material is a reality. By using advanced technology, you can now determine fetal Rh group, fetal sex, and determine fetal genetic disorders. NIPD (non invasive prenatal diagnosis) has generated a stir in the scientific community due to the great prospects opening up from the point of view of patient management. In this review you can see the development that has taken the NIPD and current clinical applications.*

*Key words: Non invasive prenatal diagnosis, NIPD, fetal DNA, cffDNA.*

### INTRODUCCIÓN

La posibilidad de tener acceso de manera no invasiva al material genético fetal ha sido un objetivo largamente anhelado por aquellos que se dedican a la medicina fetal. Los enfoques que se han utilizado para la obtención de este material se han basado principalmente en (I) la detección de células nucleadas fetales en sangre materna; (II) el aislamiento de elementos celulares del trofoblasto fetal desde el canal endocervical; y (III) el análisis de material genético del feto presente en el plasma materno. En esta revisión se intentará resumir el desarrollo que ha tenido el Diagnóstico Prenatal No Invasivo o NIPD (por sus siglas en inglés) y su aplicación en el manejo clínico de las pacientes.

#### Células fetales en la sangre materna

Se sabe que las células fetales están presentes en la sangre materna desde hace muchos años, sin embargo su utilización en clínica ha sido decepcionante. Una de las principales razones de la falta de éxito en su utilización para NIPD es el hecho de que las células fetales constituyen una pequeña proporción de la población total de células en sangre materna, estimándose que a las 12 semanas, hay aproximadamente una célula fetal en circulación materna por cada 10.000 a 1.000.000 de células maternas, lo que se traduce en que solamente existen +/- 20 células fetales en 20 ml de sangre materna (1). Esto asociado a la falta de técnicas que logren aumentar la separación de estas células, hacen por el momento inviable esta forma de diagnóstico prenatal (2).

### Células trofoblásticas en muestras de cuello uterino

Un enfoque alternativo a la detección de células fetales nucleadas en el plasma materno, es la detección de células trofoblásticas en el canal endocervical o en el moco cervical por medio de irrigación o aspiración. Las células trofoblásticas recuperadas en muestras transcervicales se han utilizado con éxito para el diagnóstico prenatal fetal del genotipo Rh (D) y en algunas alteraciones genéticas, como las que causan talasemia y anemia falciforme (3). Sin embargo, hay algunos problemas que deben ser resueltos antes de que esta técnica pueda ser usada para el diagnóstico prenatal en clínica. Uno de ellos es la marcada variación en la proporción de células fetales encontradas en el canal endocervical, la cual oscila en diferentes informes entre un 4 y 80%. Esta diferencia, depende principalmente del método utilizado para recuperar las células (riesgo o aspiración transcervical de moco cervical) y la variabilidad dependiente del operador (4). Un segundo problema es que esta técnica es al menos mínimamente invasiva. Sin embargo, las pacientes que han sido sometidas a este procedimiento no refieren mayor incomodidad, siendo comparable a la toma de un frotis cervical (4).

### Ácidos nucleicos fetales libres en sangre materna

En la última década se ha mostrado la presencia de ácidos nucleicos fetales libres en el plasma materno (cffDNA por su sigla en inglés) (5) y este fenómeno ha sido rápidamente utilizado en el manejo clínico de las pacientes. El origen de estas moléculas presentes en el plasma materno no es un tema completamente resuelto, pero hoy en día, existen pruebas contundentes que apoyan la idea de que la placenta es la principal fuente de cffDNA (4) producto de la apoptosis de células trofoblásticas, con la consecuente liberación de ácidos nucleicos fetales a la circulación materna.

La persistencia de células fetales en la sangre materna y médula ósea (6) generó preocupación en un principio, debido a que el cffDNA detectado en plasma materno pudiera corresponder a embarazos previos. Sin embargo, la evidencia actual confirma que el ADN fetal circulante se elimina rápidamente de la sangre materna a las pocas horas de ocurrido el parto (7-11). Por otro lado, se sabe que la vida media del cffDNA es muy corta y por lo tanto, debe existir una fuente continua de este material durante el embarazo. Además, la ausencia de falsos positivos que mostraron persistencia del ADN fetal (de un embarazo anterior) en los estudios, es una prueba contundente de que no hay problemas para usarlo en embarazos posteriores (12,13).

### Aplicación clínica

#### Predicción del fenotipo Rh fetal en plasma materno

La determinación prenatal del grupo sanguíneo fetal D, en embarazos con riesgo de enfermedad hemolítica perinatal es de suma importancia (14), debido a la morbimortalidad fetal y neonatal, causada por aloanticuerpos maternos dirigidos contra antígenos presentes en glóbulos rojos fetales que son heredados del padre (15). Para la predicción del grupo sanguíneo fetal, se utilizó inicialmente material fetal obtenido del líquido amniótico. Sin embargo, este procedimiento implica un riesgo de pérdida fetal (16) y hemorragia materno-fetal (17)

que, a su vez, se asocia con un aumento de la incidencia de inmunización materna (18), lo cual hace que este procedimiento sea menos que ideal.

Considerando que la administración de anti-D profiláctico para todas las mujeres D (-) que tienen un parto de un feto Rh (D) positivo, es la base de la prevención de la enfermedad hemolítica perinatal (EHPN), la identificación de las pacientes con riesgo de desarrollar la enfermedad a través del *screening* durante el embarazo, es un paso fundamental en la pirámide de detección y manejo de esta patología. Se ha utilizado el cffDNA en el plasma de mujeres embarazadas para la determinación del genotipo Rh fetal. Esto es relevante, ya que si el feto es Rh (-) no se encuentra en riesgo y por ende no requiere monitoreo ni administración de anti-D (19). Por otro lado, si el feto es positivo, un manejo apropiado del embarazo puede ser planificado. En algunos países el estudio del genotipo de Rh fetal en plasma materno ha permitido el *screening* de todas las mujeres Rh (-) con lo que se logra la administración profiláctica de anti-D sólo a aquellas mujeres que lo necesiten. En Suecia, en 2013, Tibald y colaboradores estimó la incidencia de inmunización Rh luego de la implementación de este *screening* y concluyó que reduce de manera significativa la incidencia de nuevas inmunizaciones Rh (20). En Inglaterra, Soothill y colaboradores estudió la precisión de la genotipificación de Rh fetal usando cffDNA de plasma materno a distintas edades gestacionales y determinó, con buen nivel de evidencia, que la evaluación del Rh es lo suficientemente precisa en la identificación del grupo *rhesus* a las 11 semanas (21), lo que permite la instauración de futuras recomendaciones. El mismo grupo de estudio publicó en agosto de este año los resultados de la implementación del *screening* para el uso profiláctico de anti-D, mostrando una disminución de un 29% en la administración innecesaria de profilaxis en mujeres Rh (-), lo que equivale a un 35% de mujeres Rh (-) de su grupo de estudio (22).

Además, cuando la paciente está sensibilizada, sólo se realizará un seguimiento para determinar si presenta o no anemia moderada o severa con ecografía Doppler (en base a la determinación de un aumento en el *peak* de velocidad sistólico de la sangre fetal en la Arteria Cerebral Media, ACM) en aquellos casos en que el feto sea Rh (+). Varios estudios han usado el Doppler de la ACM como la base clínica de la predicción de anemia en pacientes en riesgo, sin evidencia ecográfica de *hidrops* fetal, mostrando una buena correlación con la hemoglobina fetal (22). El resultado neonatal en quienes el estudio invasivo fue evitado (basándose en el estudio de la velocidad de *peak* de la ACM) no resultó en amenaza de la vida fetal o morbilidad neonatal (23). El uso rutinario del Doppler de la ACM impide el uso innecesario de un estudio invasivo en fetos en riesgo (24).

#### Predicción del sexo fetal en plasma materno

La detección de secuencias específicas del cromosoma Y en plasma materno (5), ha sido reproducida en muchos laboratorios, siendo un procedimiento exitoso en la determinación del sexo del feto en etapas tempranas del embarazo, logrando un diagnóstico correcto, incluso a los 14 días posteriores a la concepción, con una precisión cercana al 100% al final del primer trimestre (13,25,26). Estos resultados tienen

sin duda un gran impacto en la práctica clínica para el tratamiento de los trastornos genéticos ligados al cromosoma X. Es posible determinar el sexo fetal en etapas muy tempranas del embarazo, incluso antes de realizar una biopsia de vellosidades coriales y así poder guiar la terapia fetal en caso de riesgo de deficiencia de la 21-hidroxilasa (26-28), donde un tratamiento temprano de los embarazos afectados con fetos femeninos puede reducir el grado de virilización de los genitales externos y al mismo tiempo suspender el tratamiento con dexametasona en el caso de que el feto sea masculino (29).

En el caso de condiciones ligadas al cromosoma X, se puede determinar el sexo del feto a través del estudio de cffDNA, reservando pruebas invasivas sólo para comprobar si un feto de sexo masculino se ve afectado o no por la enfermedad. En embarazos con riesgo de padecer una enfermedad ligada al cromosoma X, el estudio no invasivo del sexo fetal, junto con ultrasonido, han mostrado reducir el uso de *test* diagnósticos invasivos en alrededor de un 50% (29).

#### Trastornos genéticos

El cffDNA es cada vez más utilizado para el NIPD de trastornos genéticos. Trastornos autosómicos dominantes como la distrofia miotónica (30) y Enfermedad de Huntington (31), o mutaciones en un único gen, como la acondroplasia (32), son ejemplos de la amplia gama de enfermedades que pudieran ser diagnosticadas mediante esta técnica. En los casos de trastornos autosómicos recesivos, como la fibrosis quística (FQ), el diagnóstico prenatal en la actualidad requiere de una biopsia de vellosidades coriales. Puesto que hay muchas mutaciones diferentes que pueden causar esta enfermedad en particular, el diagnóstico de un feto no afectado podrá hacerse mediante la exclusión de la presencia de la mutación heredada del padre en el plasma materno. De este modo, el diagnóstico prenatal invasivo podría limitarse a los embarazos en que se ha heredado la mutación paterna y por ende un feto potencialmente afectado (33). Otra forma común de trastorno autosómico recesivo de un único gen es la  $\beta$ -talasemia, la cual puede ser excluida a través de pruebas que determinen la transmisión de la mutación paterna (34).

En el caso de aneuploidías como el Síndrome de Down, la única forma de diagnosticar una trisomía fetal es cuantificando el aumento de señal dado por el cromosoma extra 21 con respecto a la señal de los otros cromosomas en donde no existe la trisomía. Esto se conseguiría con concentraciones muy altas de ADN libre fetal en plasma materno, pero no con la concentración que actualmente se encuentra de 5% aproximadamente (29). Sin embargo, en los últimos años, distintos grupos comerciales han perseverado en la búsqueda de nuevas técnicas moleculares que permitan diseñar un *test* no invasivo prenatal que logre determinar fetos en alto riesgo de presentar una aneuploidía. Es importante destacar esto último ya que el NIPD aún debe ser visto como una técnica de tamizaje, ya que sólo puede afirmar un riesgo aumentado de presentar una aneuploidía, que para su confirmación se requerirá necesariamente de un estudio invasivo (35). Esto ha llevado a que tanto la ACOG como ACMG hayan aprobado y recomendado

utilizar el NIPD como un método de *screening*, orientado principalmente en madres mayores de 35 años y como método previo a un estudio invasivo (36).

La técnicas utilizadas hoy en día para NIPD son principalmente dos: el *Massively Parallel Shotgun Sequencing* (MPSS), que secuencía fragmentos de ADN del genoma completo; y la secuenciación dirigida (*targeted sequencing*), que busca sólo secuencias seleccionadas en las regiones de interés del genoma (37). En el *shotgun sequencing*, se obtienen alrededor de 10 millones de secuencias cortas de ADN "tags" o fragmentos (25-36 bp de longitud), que luego se categorizan por cromosoma y se crea un mapa de los denominados *reads* con los cromosomas de interés, los cuales son posteriormente comparados con uno o más de las referencias de cromosomas normales. Si la cantidad de una secuencia específica excede el límite de lo normal (disomía), es que existe una trisomía de ese cromosoma. En esta técnica, el esfuerzo no se hace para distinguir el ADN materno del fetal, ya que el ADN de la madre es la mayoría de la muestra, sino para evaluar la diferencia, aunque sea pequeña, que genera la trisomía fetal, ya que si existe un feto con trisomía, habrá un 50% más de material genético por el cromosoma extra, resultando en un aumento específico de ese cromosoma en el plasma materno (37). Este método podría eventualmente ser aplicado para detectar aberraciones genéticas en cualquier lugar del genoma, lo que también puede significar una desventaja si se detectan zonas que no son relevantes para el NIPD y que tienen hallazgos que no son interpretables (29).

En la secuenciación dirigida (*targeted sequencing*) se genera un sistema de captura capaz de enfocarse en regiones específicas del genoma (38), lo que permite aumentar la cobertura de la región seleccionada de manera importante (39). Hasta la fecha, las publicaciones muestran extremadamente buenos resultados para predicción de trisomía 21 y 18 cuando la secuenciación es exitosa (sensibilidad y especificidad cercanas al 100%). Sin embargo, continúa existiendo un porcentaje entre 1-10% (dependiendo del proveedor del servicio) en el cual no se obtienen resultados y que obliga a una segunda secuenciación (29).

#### **Posibles fuentes de error**

1. Edad gestacional temprana: La cantidad de ADN libre fetal en sangre materna aumenta en paralelo con la edad gestacional. Por lo tanto, si las muestras son tomadas en embarazos muy tempranos, la tasa de falsos negativos podría aumentar y no se recomiendan antes de las 10 semanas (40).
2. Obesidad materna: La proporción de ADN fetal en plasma materno se ve afectado por varias características, incluyendo el peso de la madre. El aumento del peso se asocia con menos porcentaje de cfDNA, por lo que debe ser considerado en la consejería de las pacientes (40).
3. Embarazos múltiples: En embarazos monocoriales ambos fetos se verían afectados. Sin embargo, en embarazos bicoriales puede haber discordancia y de esta forma la evaluación del ADN del plasma materno puede no ser tan sencillo.
4. Mosaicismo placentario: La placenta es la fuente de ADN libre fetal

en plasma materno. En algunos casos, se ha estudiado la presencia de trisomía de células placentarias pero con fetos normales que requieren un estudio invasivo.

5. Condiciones maternas: Anormalidades cromosómicas maternas, incluyendo mosaicismos o enfermedades malignas pueden también alterar los resultados (29).

### Implementación clínica del NIPD

La ACOG (41) publicó su opinión respecto al tema en 2012, en la cual sugiere que el estudio de cffDNA materno no debe ser ofrecido a mujeres de bajo riesgo. Sugiere indicarlo en las siguientes circunstancias:

1. Edad materna mayor a 35 años
2. Riesgo aumentado de aneuploidía por ultrasonido
3. Embarazo previo con trisomía
4. *Test de screening* positivo o traslocación parental balanceada que signifique un riesgo aumentado de trisomía fetal.

En resumen, se debe ofrecer NIPD sólo como *test de screening* en población de alto riesgo. En febrero de 2013 (42), la guía canadiense recomendó que NIPD, para las trisomías 21, 18 y 13, debería ser una opción disponible para el *screening* de mujeres con riesgo aumentado, pero que debiera realizarse un estudio invasivo si resultara positivo. En abril de 2013 (43), la Sociedad Internacional de Diagnóstico Prenatal publicó su postura, en la cual propuso que el NIPD debe ser considerado en mujeres de alto riesgo identificadas por *screening* previo.

Por último, desde el punto de vista de la implementación clínica de esta tecnología, se abren nuevas perspectivas para los niños con Síndrome de Down. El diagnóstico precoz durante el embarazo de un feto con Síndrome de Down, puede permitir la instauración de medidas terapéuticas que atenúen las consecuencias que significa

para ese individuo el tener un cromosoma 21 extra. Existe un cúmulo de investigaciones que plantea la factibilidad de tratamientos *in utero* de esta condición, aún experimentales en modelos animales, que han buscado reparar las diferentes anomalías funcionales presentes en el Síndrome de Down. Se plantean tres estrategias principales: implantación de células madre neurales (44-46); enriquecimiento ambiental y ejercicio físico (47-53); y farmacoterapia (54-57,63-73). Estas estrategias han mejorado el aprendizaje y la memoria así como alteraciones electrofisiológicas y moleculares en animales afectados (58-62,64). Se han probado ocho moléculas en ensayos clínicos con humanos, aunque aún no se han realizado pruebas en niños. Los estudios revelan que las alteraciones cerebrales permanentes se originan durante la vida fetal en el Síndrome de Down. El diagnóstico prenatal temprano ofrece una ventana de 28 semanas para impactar de manera positiva en el desarrollo del cerebro y mejorar el resultado cognitivo postnatal en los individuos con esta condición. Algunos de estos enfoques se han utilizado para tratamientos experimentales de ratones *in utero*, los cuales han mostrado efectos terapéuticos que persistieron hasta la edad adulta (74).

Finalmente, el estudio de cffDNA es una técnica que ha cobrado relevancia dentro de la medicina fetal en los últimos años. Por este motivo, grandes esfuerzos en investigación se realizan en la actualidad para lograr su implementación y obtener beneficios para las pacientes. Dentro de estos, destaca la genotipificación de fetos para determinar estado *rhesus*, lo cual podría permitir una profilaxis dirigida a aquellas madres Rh (-) con fetos Rh (+), reduciendo los esfuerzos y aumentando la costo-efectividad de esta estrategia. Por otro lado, su implementación en el *screening* de T21 también confiere beneficios ya que ha mostrado un valor predictivo positivo mayor que el *screening* habitual (45,2% versus un 4,2% para T21) (76). Así, un pronto diagnóstico podría entregar la posibilidad futura de realizar intervenciones antenatales que mejoren las perspectivas de vida de estos pacientes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sekizawa A, Samura O, Zhen DK, et al. Apoptosis in fetal nucleated erythrocytes circulating in maternal blood. *Prenatal Diagnosis*. 2000; 20:886-889.
2. Jackson L. Fetal cells and DNA in maternal blood. *Prenat Diagn* 2003; 23: 837-46.
3. Adinolfi M, Sherlock J. Fetal cells in transcervical samples at an early stage of gestation. *J Hum Genet* 2001; 46: 99-104.
4. Daryani YP, Barker GH, Penna LK, Patton MA. Transcervical sampling as a means of detection of fetal cells during the first trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 752-4.
5. Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Redman CW, Wainscoat JS. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet* 1997; 350: 485-7.
6. Bianchi DW, Zickwolf GK, Weil GJ, Sylvester S, DeMaria MA: Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum. *Proc Natl Acad Sci* 1996; 93: 705-708.
7. Lo YMD, Zhanf J, Leung TN, Lau TK, Chang AMZ, Hjelm NM: Rapid clearance of fetal DNA from maternal plasma. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 218-224.
8. Johnson-Hopson CN, Artlett CM. Evidence against the long-term persistence of fetal DNA in maternal plasma after pregnancy. *Hum Genet* 2002; 111: 575.
9. Smid M, Galbiati S, Vassallo A, Gambini D, Ferrari A, Viora E, et al. No evidence of fetal DNA persistence in maternal plasma after pregnancy. *Hum Genet* 2003; 112: 617-8.
10. Kolialexi A, Tsangaris GT, Antsaklis A, Mavroua A Rapid clearance of fetal cells from maternal circulation after delivery. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1022: 113-8.
11. Benachi A, Steffann J, Gautier E, Ernault P, Olivi M, Dumez Y, Costa JM. Fetal DNA in maternal serum: does it persist after pregnancy? *Hum Genet* 2003; 113: 76-9.
12. Costa JM, Benachi A, Gautier E, Jouannic JM, Ernault P, Dumez Y. First trimester fetal sex determination in maternal serum using real-time PCR. *Gynecol Obstet Fertil* 2002; 30: 953-7.
13. K.M. Finning, P.G. Martin, P.W. Soothill and N.D. Avent, Prediction of fetal D status from maternal plasma: introduction of a new noninvasive fetal RHD genotyping service. *Transfusion* 2002; 42: 1079-1085.
14. Daniels G, Finning K, Martin P, Soothill P. Fetal blood group genotyping from DNA from maternal plasma: an important advance in the management and prevention of haemolytic disease of the fetus and newborn. *Vox Sang* 2004; 87: 225-32.
15. National Institute for Clinical Excellence. Technology appraisal guidance 41. Guidance on the use of routine antenatal anti-D prophylaxis for RhD-negative women. London: NICE, 2002.
16. Nanal R, Kyle P, Soothill PW. A classification of pregnancy losses after invasive prenatal diagnostic procedures: an approach to allow comparison of units with a different case mix. *Prenat Diagn* 2003; 23: 488-92
17. Tabor A, Bang J, Nørgaard-Pedersen B: Feto-maternal haemorrhage associated with genetic amniocentesis: results of a randomized trial. *Br J Obstet Gynecol* 1987; 94: 528-34
18. Murray JC, Karp LE, Williamson RA, Cheng EY, Luthy DA. Rh isoimmunization related to amniocentesis. *Am J Med Genet* 1983; 16: 527-34.
19. Illanes S, Soothill P. Noninvasive approach for the management of hemolytic disease of the fetus. *Expert Rev Hematol* 2009; 2: 577-82.
20. Tiblad E, Taune Wikman A, Ajne G, Blanck A, Jansson Y, et al. Targeted Routine Antenatal Anti-D Prophylaxis in the Prevention of RhD Immunisation - Outcome of a New Antenatal Screening and Prevention Program. *PLoS One* 2013 6;8(8):e70984.
21. Chitty LS, Finning K, Wade A, Soothill P, Martin B, Oxenford K, et al. Diagnostic accuracy of routine antenatal determination of fetal RHD status across gestation: population based cohort study. *BMJ*. 2014 Sep 4.
22. Soothill P, Finning K, Latham T, Wreford-Bush T, Ford J, Daniels G. Use of cfDNA to avoid administration of anti-D to pregnant women when the fetus is RhD-negative: implementation in the NHS. *BJOG*. 2014 Aug 21.
23. Abdel-Fattah SA, Shefras J, Kyle PM, Cairns P, Hunter A, Soothill PW. Reassuring fetal middle cerebral artery doppler velocimetry in alloimmunised pregnancies: neonatal outcomes without invasive procedures. *Fetal Diagn Ther* 2005; 20: 341-5.
24. Abdel-Fattah SA, Soothill PW, Carroll SG, Kyle PM. Middle Cerebral artery Doppler for the prediction of fetal anaemia in cases without hydrops: a practical approach. *Br J Radiol* 2002; 75 : 726-30
25. Illanes S, Soothill P. Management of red cell alloimmunisation in pregnancy: the non-invasive monitoring of the disease. *Prenat Diagn* 2010; 30 : 668-73.
26. Lo YM, Tein MSC, Lau TK, Haines CJ, Leung TN, Poon PMK, et al. Quantitative analysis of fetal DNA in maternal plasma and serum: implications for noninvasive prenatal diagnosis. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 768-75.
27. Rijnders RJ, van der Schoot CE, Bossers B, de Vroede MA, Christiaens GC. Fetal sex determination from maternal plasma in pregnancies at risk for congenital adrenal hyperplasia. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 374-8.
28. Bartha JL, Finning K, Soothill PW. Fetal sex determination from maternal blood at 6 weeks of gestation when at risk for 21-hydroxylase deficiency. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 1135-6
29. Costa JM, Benachi A, Gautier E New strategy for prenatal diagnosis of X-linked disorders. *N Engl J Med* 2002; 346: 1502.
30. Royal College of Obstetricians & Gynaecologist. Non-Invasive prenatal testing for chromosomal abnormality using maternal plasma DNA. Scientific impact paper N° 15, March 2014
31. Amicucci P, Gennarelli M, Novelli G, Dallapiccola B Prenatal diagnosis of myotonic dystrophy using fetal DNA obtained from maternal plasma. *Clin Chem* 2000; 46: 301-2.
32. Gonzalez-Gonzalez MC, Trujillo MJ, Rodriguez de Alba M, Ramos C. Early Huntington disease prenatal diagnosis by maternal semiquantitative fluorescent-PCR. *Neurology* 2003; 60: 1214-5.
33. Saito H, Sekizawa A, Morimoto T, Suzuki M, Yanaihara T. Prenatal DNA diagnosis of a single-gene disorder from maternal plasma. *Lancet* 2000; 356: 1170.
34. Gonzalez-Gonzalez MC, Garcia-Hoyos M, Trujillo MJ, Rodriguez de Alba M, Lorda-Sanchez I, Diaz-Recasens J, et al. Prenatal detection of a cystic fibrosis mutation in fetal DNA from maternal plasma. *Prenat Diagn* 2002; 22: 946-8.

35. Chiu RW, Lau TK, Leung TN, Chow KC, Chui DH, Lo YM. Prenatal exclusion of beta thalassaemia major by examination of maternal plasma. *Lancet* 2002; 360: 998-1000.
36. Errol R, Norwitz, Brynn Levy. Noninvasive prenatal testing: The future is now. *Reviews in Obstetrics & Gynecology*. Vol 6 N°2, 2013. Pag 52
37. Deborah A. Driscoll, Susan J. Gross.. Screening for fetal chromosomal abnormalities. ACOG Committee on Practice Bulletins (Screening for fetal aneuploidy and neural tube defects *Obstet Gynecol*. 2007 Jan;109(1):217-27. ACOG Practice Bulletin No. 77:
38. Errol R. Norwitz, Brynn Levy. Noninvasive prenatal testing: The future is now. *Reviews in Obstetrics & Gynecology*. Vol 6 N°2, 2013. Pag 53.
39. Yuk Ming Dennis Lo. Non-invasive prenatal diagnosis by massively parallel sequencing of maternal plasma DNA. *Open Biology*, 2012; 2:120086.
40. Andrew B. Sparks, Erick T. Wang, Craig A. Struble, Wade Barrett, Renee Stokowski, Celeste McBride, et al. Selective analysis of cell free DNA in maternal blood for evaluation of fetal trisomy. *Prenatal Diagnosis*, 2012, 32.
41. Wang E, Batey A, Struble C, Musci T, Song K, Oliphant A. *Prenat Diagn*. Gestational age and maternal weight effects on fetal cell-free DNA in maternal plasma. *Prenat Diagn*. 2013 Jul;33(7):662-6.
42. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics, Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee. Committee Opinion No. 545: Noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy. *Obstet Gynecol* 2012;120:1532-4.
43. Langlois S, Brock JA, Wilson RD, Audibert F, Carroll J, Cartier L, et al. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada Committee Opinion No. 287. Current status in non-invasive prenatal detection of Down syndrome, trisomy 18, and trisomy 13 using cell-free DNA in maternal plasma. *J Obstet Gynaecol Can* 2013;35:177-81.
44. International Society for Prenatal Diagnosis. Position Statement from the Aneuploidy Sreening Committee on Behalf of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis, April 2013. Charlottesville, VA: International Society for Prenatal Diagnosis; 2013 [http://ispdhome.org/public/news/2013/PositionStatementAneuploidy4apr2013.pdf]
45. Kern DS, Maclean KN, Jiang H, et al. Neural stem cells reduce hippocampal tau and reelin accumulation in aged Ts65Dn Down syndrome mice. *Cell Transplant* 2011; 20:371-379.
46. Rachubinski AL, Crowley SK, Sladek JR Jr, et al. Effects on neonatal neural progenitor cell implantation on adult neuroanatomy and cognition in the Ts65Dn model of Down syndrome. *PLoS One* 2012; 7:e36082.
47. Rachubinski AL, Maclean KN, Evans JR, Bjugstad KB. Modulating cognitive déficits and tau accumulation in a mouse model of aging Down síndrome through neonatal implantation of neural progenitor cell. *Exp Gerontol* 2012; 47:723-733.
48. Martinez-Cue C, Baamonde C, Lumbreras M, et al. Differential effects of environmental enrichment on behavior and learning of male and female Ts65Dn mice, a model for Down syndrome. *Behav Brain Res* 2002; 134:185-200.
49. Dierssen M, Benavides-Piccione R, Martinez-Cue C, et al. Alterations of neocortical piramidal cell phenotype in the Ts65Dn mouse model of Down syndrome: effects of enviromental enrichment. *Cereb Cortex* 2003, 13:758-764.
50. Martinez-Cue C, Rueda N, Garcia E, et al. Behavioral, cognitive and biochemical responses to different environmental conditions in male Ts65Dn mice, a model of Down syndrome. *Behav Brain Res* 2005; 163:174-185.
51. Baamonde C, Martinez-Cue C, Florez J, Dierssen M. G-protein-associated signal transduction processes are restored after postweaning environmental enrichment in Ts65Dn, a Down syndrome mouse model. *Dev Neurosci* 2011; 33:442-450.
52. Chakrabarti L, Scafidi J, Gallo V, Haydar TF. Environmental enrichment rescues postnatal neurogenesis defect in the male and female Ts65Dn mouse model of Down syndrome. *Dev Neurosci* 2011; 33:428-441.
53. Llorens-Martin MV, Rueda N, Tejada GS, et al. Effects of voluntary physical exercise on adult hippocampal neurogenesis and behavior of Ts65Dn mice, a model of Down syndrome. *Neuroscience* 2010; 171:1228-1240.
54. Kida E, Rabe A, Walus M, et al. Long-term running alleviates some behavioral and molecular abnormalities in Down syndrome mouse model Ts65Dn. *Exp Neurol* 2013; 240:178-189.
55. Guedj F, Sebric C, Rivals I, el at. Green tea polyphenols rescue of brain defects induced by overexpression of DYRK1A. *PLoS One* 2009; 4:e4606.
56. De la Torre R, De Sola S, Pons M, et al. Epigallocatechin-3-gallate, a DYRK1A inhibitor, rescues cognitive deficits in Down syndrome mouse models and in humans. *Mol Nutr Food Res* 2013.
57. Shichiri M, Yoshida Y, Ishida N, et al. Alpha-Tocopherol suppresses lipid peroxidation and behavioral and cognitive impairments in the Ts65Dn mouse model of Down syndrome. *Free Radic Biol Med* 2011; 50:1801-1811.
58. Lockrow J, Prakasam A, Huang P, et al. Cholinergic degeneration and memory loss delayed by vitamin E in a Down syndrome mouse model. *Exp Neurol* 2009; 216:278-289.
59. Costa AC, Scott- McKean JJ, Stasko MR. Acute injections of the NMDA receptor antagonist memantine rescue performance deficits of the Ts65Dn mouse model of Down syndrome on a fear conditioning test. *Nouropsychopharmacology* 2008; 33:1624-1632.
60. Rueda N, Llorens-Martin M, Florez J, et al. Memantine normalizes several phenotypic features in the Ts65Dn mouse model of Down syndrome. *J Alzheimers Dis* 2010; 21:277-290.
61. Lockrow J, Boger H, Bimonte-Nelson H, Granholm AC. Effects of long-term memantine on memory and neuropathology in Ts65Dn mice, a model for Down syndrome. *Behav Brain Res* 2011; 221:610-622.
62. Siddiqui A, Lacroix T, Stasko MR, et al. Molecular responses of the Ts65Dn and Ts1Cje mouse models of Down syndrome to MK-801. *Genes Brain Behav* 2008; 7:810-820.
63. Nguyen CD, Costa AC, Cios KJ, Gardiner KJ. Machine learning methods predict locomotor response to MK-801 in mouse models of Down syndrome. *J Neurogenet* 2011; 25:40-51.
64. Lobaugh NJ, Karaskov V, Rombough V, et al. Piracetam therapy does not enhance cognitive functioning in children with Down syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155:442-448.
65. Heller JH, Spiridigliozzi GA, Crissman BG, et al. Safety and efficacy of rivastigmine in adolescents with Down syndrome: a preliminary 20-week, open-label study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006; 16:755-765.
66. Prasher VP, Sachdeva N, Adams C, Haque MS. Rivastigmine transdermal patches in the treatment of dementia in Alzheimer's disease in adults with Down syndrome-pilot study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2013; 28:219-220.

- 67.** Spiridigliozzi GA, Heller JH, Crissman BG, et al. Preliminary study of the safety and efficacy of donepezil hydrochloride in children with Down syndrome: a clinical report series. *Am J Med Genet A* 2007; 143A:1408-1413.
- 68.** Kishnani PS, Heller JH, Spiridigliozzi GA, et al. Donepezil for treatment of cognitive dysfunction in children with Down syndrome aged 10-17. *Am J Med Genet A* 2010; 152A:3028-3035.
- 69.** Blehaut H, Mircher C, Ravel A, et al. Effect of leucovorin (folinic acid) on the developmental quotient of children with Down's syndrome (trisomy 21) and influence of thyroid status. *PLoS One* 2010; 5:e8394.
- 70.** Ellis JM, Tan HK, Gilbert RE, et al. Supplementation with antioxidants and folinic acid for children with Down's syndrome: randomised controlled trial. *BMJ* 2008; 336:594-597.
- 71.** Lott IT, Doran E, Nguyen VQ, et al. Down syndrome and dementia: a randomized, controlled trial of antioxidant supplementation. *Am J Med Genet A* 2011; 155A:1939-1948.
- 72.** Myrelid A, Bergman S, Elfvik Stromberg M, et al. Late effects of early growth hormone treatment in Down syndrome. *Acta Paediatr* 2010; 99:763-769.
- 73.** Boada R, Hutaff-Lee C, Schrader A, et al. Antagonism of NMDA receptors as a potential treatment for Down syndrome: a pilot randomized controlled trial. *Transl Psychiatry* 2012; 2:e141.
- 74.** Hanney M, Prasher V, Williams N, et al. Memantine for dementia in adults older than 40 years with Down's syndrome (MEADOWS): a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 379:528-536.
- 75.** Guedj F, Bianchi DW, Delabar JM. Prenatal treatment of Down syndrome: a reality? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2014. Apr;26(2):92-103.
- 76.** Diana W. Bianchi, M.D., R. Lamar Parker, M.D., Jeffrey Wentworth, M.D., Rajeevi Madankumar, M.D., Craig Saffer, M.D., Anita F. Das, et al. DNA Sequencing versus Standard Prenatal Aneuploidy Screening. *NEJM* Feb 2014.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

# DETECCIÓN PRENATAL DE ANOMALÍAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

## PRENATAL DETECTION OF ANOMALIES OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

DR. FERNANDO VIÑALS L. (1), DR. GABRIEL QUIROZ M. (1)

1. Centro AGB Ultrasonografía. Clínica Sanatorio Alemán. Concepción. Facultad de Medicina. Universidad de Concepción. Chile.

Email: fvinals@gmail.com

### RESUMEN

*Las anomalías del sistema nervioso central corresponden a un grupo frecuente de malformaciones congénitas; y el ultrasonido prenatal es la herramienta preferida para su pesquisa durante la gestación. El objetivo del presente artículo es proponer dos grupos relevantes de estructuras a ser incluidas en el examen rutinario de segundo trimestre, con el objetivo de maximizar la detección de malformaciones cerebrales.*

*Palabras clave: Diagnóstico prenatal, malformación cerebral, sistema nervioso central, feto.*

### SUMMARY

*Central nervous system defects are some of the most common congenital anomalies and ultrasound is the preferred modality to depict them during pregnancy. The scope of this article is to propose two relevant groups of midline structures, to be included in the basic examination in order to maximize detection of cerebral malformation.*

*Key words: Prenatal diagnosis, cerebral abnormalities, central nervous system, fetus.*

### INTRODUCCIÓN

En la actualidad varias organizaciones y sociedades médicas internacionales proponen recomendaciones y guías para maximizar

la detección de defectos del sistema nervioso central, en pacientes de bajo riesgo, y durante el segundo trimestre de la gestación. Estas pautas, aplicables globalmente, consideran evaluar cualitativa y cuantitativamente algunas estructuras intracerebrales, mediante ultrasonido transabdominal, utilizando planos de visión axiales a la calota fetal (1-3).

El primer esfuerzo médico por normar la búsqueda de elementos relevantes para evaluar el desarrollo cerebral fetal fue descrito hace 25 años (4). El progreso técnico de la medicina ha ido enriqueciendo la modalidad de pesquisa, más aún cuando el desarrollo tecnológico permite contar con una resolución diagnóstica progresivamente de mejor calidad.

El presente artículo tiene por objeto discutir algunas propuestas de pesquisa, no incluidas formalmente en las guías actualmente existentes, que pueden resultar útiles para los médicos ecografistas, con el fin de aumentar la detección prenatal de malformaciones del sistema nervioso central.

### EL COMPLEJO ANTERIOR

En una carta al Editor recientemente publicada (5), se propuso nombrar de esta forma a un conjunto de estructuras mediales anteriores, identificables en el plano transventricular. En esta sección axial, incluida en todas las recomendaciones de pesquisa cerebral fetal, es posible reconocer desde anterior a posterior: la fisura interhemisférica, el surco calloso, parte del *genu* del cuerpo calloso, el *Cavum Septi Pellucidi* (CSP) y, lateralmente a este último, las astas anteriores de los ventrículos laterales (figura 1).

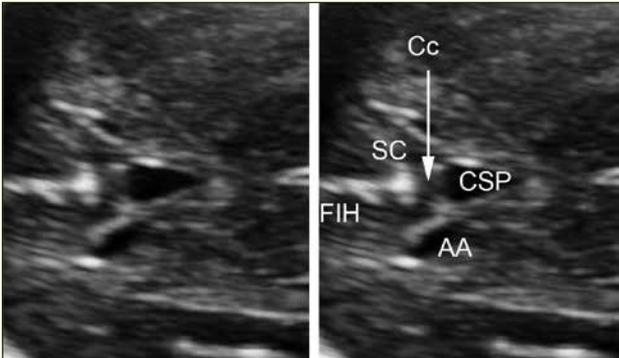
**FIGURA 1. COMPLEJO ANTERIOR**

Figura 1. Complejo anterior en un feto normal de 24 semanas de gestación. FIH, Fisura Interhemisférica; SC, Surco Calloso; Cc, Cuerpo calloso; CSP, Cavum Septi Pellucidi; AA, Asta Anterior del ventrículo lateral.

El CSP ha sido siempre una estructura considerada en la pautas de evaluación cerebral fetal (3), pero el incorporar elementos vecinos a éste, desafía la observación del ecografista, enriqueciendo la posibilidad de detección de otras condiciones además de las que afectan la forma, aspecto y presencia del CSP.

La observación de la Fisura Interhemisférica (FIH) a este nivel permite confirmar la separación interhemisférica, o sea, descartar fusión a este nivel. Más aún, esta fisura debe tener una disposición lineal en sentido anteroposterior. Cualquier distorsión de esta forma debe ser considerada como un signo de alerta para el ecografista (6). La FIH se interrumpe por la presencia de las fibras comisurales del cuerpo calloso, más específicamente de la zona de su rodilla o *genu*. Entre la fisura interhemisférica y el *genu* del cuerpo calloso se visualiza, desde las 18-20 semanas en adelante, el surco calloso. La disposición de este surco de la corteza es formando un ángulo recto con la FIH, más similar a una "T". Su visualización permite correlacionar con la edad gestacional fetal, siendo éste uno de los surcos más precoces en su aparición, del desarrollo cortical fetal. Nuevamente, su ausencia a edades superiores a 20 semanas o su presencia pero no formando un aspecto de "T", debe ser también un signo de alerta para el ecografista. Siguiendo la línea media, hacia posterior de las fibras del cuerpo calloso, se visualiza el CSP. Esta zona anecoica contrasta con la ecogenicidad de la FIH y surco calloso, permitiendo definir una zona de ecogenicidad intermedia, que corresponde a la comisura callosa. Con una adecuada magnificación y la observación de la diferencia en escala de grises permite reconocer fácilmente el puente comisural del *genu*.

El CSP es una cavidad delimitada lateralmente por las hojas del *septi pellucidi*, las que a su vez, delimitan el borde interno de las astas anteriores de los ventrículos laterales. Esta cavidad, visible desde las 16-18 semanas de gestación y habitualmente hasta las 37 semanas, no es un espacio meníngeo y a veces se extiende hacia posterior, denominándose *cavum vergae*. El CSP es considerado como un marcador de alteraciones del cuerpo calloso, así como de alteraciones

de la organización del sistema nervioso central (7). Si las hojas del *septi pellucidi* están ausentes o rotas, se producirá una comunicación entre ambas astas anteriores de los ventrículos laterales. En esta condición, el CSP no existe ya que no se encuentra delimitado lateralmente. Otra alternativa patológica es su no visualización. Es importante recalcar que la evaluación del CSP exige al operador encontrarse a nivel del plano transventricular. En una sección más caudal, esta estructura no se visualizará por lo que el plano de visión debe ser revisado frente a cualquier duda en relación al CSP. La no visualización del CSP es uno de los signos habitualmente asociado a agenesia completa del cuerpo calloso. Debe distinguirse entre no verlo a no encontrarse delimitado por las hojas. En este último caso, se visualizará una fusión de ambas astas anteriores de los ventrículos laterales, la que podrá deberse a una ausencia aislada, a un Síndrome de Morsier o displasia septo-óptica, a una ruptura secundaria a mayor presión, por ejemplo en casos de ventriculomegalia severa, a una esquizencefalia o a una holoprosencefalia, incluyéndose en este último grupo la forma sutil septo-preóptica (8-10). Un grupo menos definido de alteraciones es cuando la forma del CSP no es la habitual. Nuestro grupo definió recientemente la forma habitual de visualización del CSP en el segundo trimestre de la gestación, a nivel transventricular. Habitualmente, el aspecto semeja las formas geométricas de triángulo de base anterior o rectángulo (11). A pesar que esta observación es cualitativa, cualquier aspecto que no semeje a estos debiera ser considerado también un signo de alerta para el ecografista.

Otro de los elementos relevantes del complejo anterior es la visualización de las astas anteriores de los ventrículos laterales. A diferencia de las astas posteriores, ambas anteriores son visibles en el plano transventricular. De esta forma, la sola observación cualitativa permitiría detectar una ventriculomegalia unilateral que afectara al ventrículo lateral proximal al transductor (5).

Clásicamente, la forma de las astas anteriores ha sido descrita como el signo ortográfico "coma". En una serie de fetos normales, se reconoce un segundo patrón normal de las astas anteriores, en la cual la pared lateral no seguía paralelamente a la pared interna, sino que trazaba una suerte de hipotenusa. Lo relevante es que el contorno del asta no sea angulado, sino romo. La visualización de un contorno angulado o generando un aspecto cuadrangular, debe también ser considerado por el ecografista como un signo de alerta, particularmente dirigido al desarrollo cortical cerebral fetal (11).

La tabla 1 resume la categorización de los hallazgos anormales del complejo anterior. La detección de cualquiera de ellos obliga a efectuar una neurosonografía multiplanar. Si el feto está en presentación cefálica, esta debe realizarse vía vaginal. Aunque técnicamente es posible hacerla en otras presentaciones fetales vía abdominal, la resolución diagnóstica será menor y además dependerá de las condiciones que habitualmente la pueden afectar (cicatrices abdominales y *habitus* materno, entre otros). La Resonancia Magnética (RM) es otra alternativa, pero su máximo rendimiento diagnóstico es habitualmente a mayor edad

**TABLA 1. HALLAZGOS ANORMALES EN LAS ESTRUCTURAS DEL COMPLEJO ANTERIOR**

Fisura interhemisférica (ausente, distorsionada o separación interhemisférica)
Surco calloso (ausente o desviado)
<i>Genu</i> del cuerpo calloso (no visto, grueso, delgado)
<i>Cavum septi pellucidi</i> (ausente o contorno irregular)
Asta anterior del ventrículo lateral (fusionada, dismórfica o desplazada)

gestacional (30-34 semanas). Tanto en el caso de la neurosonografía multiplanar endovaginal como en el de la RM, el rendimiento es también dependiente del operador. Habitualmente, ambas técnicas se complementan y son esenciales para un adecuado consejo a la pareja y equipo médico tratante.

**EL COMPLEJO POSTERIOR**

Desde el plano transventricular, deslizando el transductor ligeramente hacia cefálica, es posible reconocer el complejo posterior. En esta maniobra el operador debe prestar atención al CSP o a su prolongación posterior, el *cavum vergae*. En un momento, la separación interhemisférica se interrumpirá por un "puente" de ecogenidad intermedia, que el operador catalogará como similar al del *genu* del complejo anterior. Este "cruce" de la línea media corresponde a fibras comisurales del cuerpo calloso, ya sea de la porción final del cuerpo o, más frecuentemente, del splenium. Inmediatamente posterior a este, se identificará el surco calloso y luego la FIH. A este nivel, la FIH se encuentra inmersa en un surco mayor de la corteza, denominado surco parieto-occipital (11). Este surco, visible constantemente desde la semana 20 de gestación, tiene una forma de "diamante" (12) y es considerado un punto de referencia para la medición del asta posterior del ventrículo lateral cerebral fetal (13). Aunque se han descrito los cambios graduales que este surco presenta a lo largo de la gestación (14,15), la evaluación cualitativa es habitualmente suficiente para objetivar su desarrollo normal o patológico, para la edad gestacional.

El cuerpo calloso, a nivel del complejo posterior, es sutil, pero destaca cuando el *cavum vergae* está presente. A veces, si la reverberación ósea es muy considerable, un acceso algo más oblicuo y posterior pero siempre axial, desde la fontanela mastoidea, permitirá identificar simplemente este grupo posterior de estructuras. La ausencia de la porción distal del cuerpo calloso traerá como consecuencia su no visualización a nivel del complejo posterior. De la misma forma que muchas patologías callosas, la separación interhemisférica será mayor de la habitual, signo también detectable a este nivel.

Por último y hacia lateral, es posible identificar los cuerpos de los

ventrículos laterales con sus plexos coroideos. La orientación de ambos ventrículos laterales es en dirección hacia la línea media. Sus ejes deben generar un ángulo agudo. Una disposición paralela entre sí debe alertar al ecografista, por su asociación con patología callosa. Más aún, la inusual situación de fusión de ambos ventrículos es un signo identificable en casos de holoprosencefalia, particularmente la variante interhemisférica media (figura 2).

**FIGURA 2. CP EN FETO NORMAL**

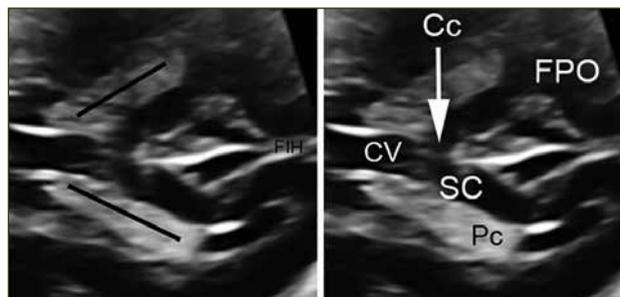


Figura 2. Complejo posterior en un feto normal de 25 semanas de gestación. CV, Cavum Vergae; Cc, Cuerpo calloso; SC, Surco Calloso; Pc, Plexo coroideo; FPO, Fisura Parieto-Occipital

Las anomalías potencialmente detectables a este nivel se resumen en la tabla 2.

**TABLA 2. HALLAZGOS ANORMALES EN LAS ESTRUCTURAS DEL COMPLEJO POSTERIOR**

Splenium (no visto o delgado)
Surco calloso (no visto o desviado)
Fisura interhemisférica (ausente, distorsionada o separación interhemisférica)
Fisura parieto-occipital (no vista, sobredesarrollada o subdesarrollada para la edad gestacional)
Cuerpo de los ventrículos laterales (fusionados o paralelos)

**DISCUSIÓN**

El examen de pesquisa cerebral fetal de segundo trimestre está dirigido a maximizar la capacidad de detección de anomalías del sistema nervioso central, en la población de bajo riesgo (3).

Resumiendo las pautas existentes, el operador debe medir el diámetro biparietal y el perímetro cefálico. Además, se recomienda la medición del asta posterior del ventrículo lateral, del diámetro cerebelar transverso y de la cisterna magna. Se suma a esto la evaluación cualitativa del plano transventricular, que hace mención principalmente a los ventrículos laterales, al CSP y al plano transcerebelar, en el que se distinguen los dos hemisferios cerebelosos, separados por una estructura más ecogénica que es el *vermis* cerebeloso.

Los dos complejos descritos concentran una serie de estructuras relacionadas con patología de la línea media cerebral y anomalías del cuerpo calloso, que por su frecuencia las hacen relevantes para su conocimiento antenatal. Es interesante recordar que esta última aseveración ha sido clásicamente referida a la agenesia completa del cuerpo calloso, ya que se ha considerado que las otras formas de patología callosa pueden pasar inadvertidas en la evaluación axial transventricular. A juicio de los autores, la observación cuidadosa del complejo anterior y posterior debiera entregar señales de alerta en casos de hipoplasia y agenesia parcial del cuerpo calloso. Las formas asociadas a lipomas debieran también ser reconocibles, desde fines del segundo trimestre en adelante. Por otra parte, la inclusión de la morfología ventricular, particularmente de las astas anteriores, abre un nuevo horizonte sobre la asociación de dismorfia ventricular con alteraciones del desarrollo cortical. Sumado a esto, el operador que

incorpore estos dos grupos de elementos anatómicos estará observando parte de ambos ventrículos laterales, particularmente el proximal al transductor. Este hemisferio siempre se ha considerado como oculto a la pesquisa rutinaria y las guías proponen asumir la normalidad de este si el hemisferio distal es de aspecto normal. En opinión de los autores, el incorporar parte de la morfología ventricular, en especial del ventrículo proximal, debiera mejorar la sensibilidad de pesquisa de anomalías cerebrales que comprometan esta región cerebral.

El desarrollo del conocimiento médico y, en nuestra especialidad, de la resolución diagnóstica de las herramientas ecográficas, hacen que la metodología de pesquisa esté en permanente evolución, lo que va de la mano con las mayores expectativas que los usuarios tienen en relación a los métodos de evaluación del curso y desarrollo de su gestación.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Institute of Ultrasound in Medicine. AIUM practice guideline for the performance of obstetric ultrasound examinations. *J Ultrasound Med* 2013; 32: 1083-1101.
2. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Ultrasound screening. <http://www.rcog.org.uk/womens-health/clinical-guidance/ultrasound-screening> (access August 20, 2014).
3. ISUOG Guidelines. Sonographic examination of the fetal central nervous system: guidelines for performing the 'basic examination' and the 'fetal neurosonogram'. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 109-116.
4. Filly RA, Cardoza JD, Goldstein RB, Barkovich AJ. Detection of fetal central nervous system anomalies: a practical level of effort for a routine sonogram. *Radiology* 1989; 172: 403-408.
5. Cagneaux M, Guibaud L. From cavum septi pellucidi to anterior complex: how to improve detection of midline cerebral abnormalities. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42: 484-486.
6. Vinurel N, van Nieuwenhuysse A, Cagneaux M, Garel C, Quarello E, Brasseur M, et al. Distortion of the anterior part of the interhemispheric fissure: significance and implications for prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 43: 346-352.
7. Tao G, Lu G, Zhan X, Li J, Cheng L, Lee K, Poon WS. Sonographic appearance of cavum septum pellucidum et vergae in normal fetuses in the second and third trimesters of pregnancy. *J Ultrasound Med* 2013; 41: 525-531.
8. Malinge G, Lev D, Oren M, Lerman-Sagie T. Non-visualization of the cavum septi pellucidi is not synonymous with agenesia of the corpus callosum. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40: 165-170.
9. Toi A. Re:Non-visualization of the cavum septi pellucidi is not synonymous with agenesia of the corpus callosum. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40: 126.
10. Malinge G, Lev D, Kidron D, Heredia F, Hershkovitz R, Lerman-Sagie T. Differential diagnosis in fetuses with absent septum pellucidum. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 42-49.
11. Viñals F, Correa F, Pereira Goncalves P. Anterior and posterior complex. A step towards improving examination of fetal central nervous system. Submitted to *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014.
12. Toi A, Lister WS, Fong KW. How early are fetal cerebral sulci visible at prenatal ultrasound and what is the normal pattern of early fetal sulcal development? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24: 706-715.
13. Guibaud L. Fetal cerebral ventricular measurement and ventriculomegaly: time for procedure standardization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 127-130.
14. Cohen-Sacher B, Lerman-Sagie T, Lev D, Malinge G. Sonographic developmental milestones of the fetal cerebral cortex: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 494-502.
15. Pistorius LR, Stoutenbeek P, Groenendaal F, de Vries L, Manten G, Mulder E, Visser G. Grade and symmetry of normal fetal cortical development: a longitudinal two- and three-dimensional ultrasound study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36: 700-708.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

# ABORTO RECURRENTE. APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA PARA UN COMPLEJO SÍNDROME REPRODUCTIVO

## RECURRENT MISCARRIAGE: DIAGNOSIS IN A COMPLEX REPRODUCTIVE SYNDROME

DR. ALFREDO GERMAIN A. (1), DRA. CECILIA FABRES V. (2), DR. CRISTIÁN HUIDOBRO A. (2), DR. EMILIO FERNÁNDEZ O. (2)

1. Unidad de Medicina Materno-Fetal y de Medicina Reproductiva. Departamento de Obstetricia y Ginecología. Clínica Las Condes.  
2. Medicina Reproductiva. Departamento de Obstetricia y Ginecología. Clínica Las Condes.

Email: agermain@clc.cl

### RESUMEN

*El aborto recurrente es un síndrome de importancia creciente en la práctica clínica. Su frecuencia es de un 1-5% en la población general. Un estudio cuidadoso y sistemático que incluya las diferentes etiologías es clave para su investigación y tratamiento. Aún no se conocen todas las posibles etiologías. Un grupo importante de ellas está todavía en fase inicial de investigación y comprensión. En este artículo se presenta una revisión de las diferentes etiologías, haciendo énfasis en su diagnóstico y enfrentamiento clínico.*

*Palabras clave: Aborto recurrente, aborto, etiología, epidemiología.*

### SUMMARY

*Recurrent miscarriage represents a medical dilemma now recognized as a syndrome. The actual prevalence of this condition is between 1-5% of the general population. A careful and systematic approach to evaluate the different etiologies plays a key role in their clinical identification and treatment. Today we do not know all the possible etiologies, Many of them are still in the preclinical definition phase. We present a review of the current understanding of the different etiologies with emphasis in their diagnosis and clinical significance. We propose a stepwise clinical approach.*

*Key words: Recurrent miscarriage, abortion, etiology, epidemiology.*

### INTRODUCCIÓN

En Chile, se define aborto como la pérdida de un embarazo antes de las 22 semanas de gestación o antes que el feto alcance 500 g de peso (en otros países se considera hasta las 20 semanas) (1). Se estima que el 30% de todos los embarazos termina en aborto. Un 20% ocurre en forma subclínica (antes de evidenciarlo con ecografía) y un 10% luego de su detección clínica. La pérdida reproductiva recurrente es una entidad menos comprendida, en parte por definiciones aún variables. Clásicamente, se define Aborto Recurrente (AR) como la pérdida de tres o más embarazos clínicamente reconocidos en forma consecutiva. Se excluyen embarazos ectópicos y embarazos molares. Esto ocurre en aproximadamente un 1% de la población. Sin embargo, otros lo consideran como dos o más abortos, esta forma es más frecuente y le ocurrirá aproximadamente a un 5% de la población (2,3). Al respecto, existen dos estudios que incluyeron un número superior al millar de pacientes, en los cuales se subdividió a las pacientes en grupos, de acuerdo a su etiología y al número de abortos y se observó en forma clara que ésta no se modifica según se estudien parejas con dos, tres o más de tres abortos. Esto ha hecho que cada vez más grupos consideren que el estudio del AR debe ser iniciado con la historia de dos abortos consecutivos (4,5). Esto es muy relevante en parejas en que la mujer tiene más de 35 años o dificultades para embarazarse, en quienes un enfrentamiento precoz y oportuno puede salvar el embarazo. Hoy, la escuela americana define como Aborto Recurrente a dos abortos consecutivos, en tanto, la europea considera tres abortos consecutivos para referirse a la condición de recurrencia y por ende, susceptible de investigación clínica etiológica (2,3,6). La Organización Mundial de la Salud (OMS), lo define como la pérdida espontánea de dos o más embarazos clínicos y es la definición que consideramos más apropiada (7). En la actualidad hasta en un 60% de las veces la causa es desconocida (2,3).

## FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS

La edad materna-paterna y el número de abortos previos son los factores más poderosos de riesgo de aborto. La edad materna avanzada (llega a un 51% para el intervalo de 40-44 años) ha sido asociada a una deficiencia en el número y calidad de los ovocitos. La edad del padre es importante en parejas en que ambos son mayores de 35 años de edad o cuando la edad paterna es mayor de 40 años. La historia reproductiva previa es un predictor independiente. En la medida que aumenta el número de abortos previos, el riesgo de un siguiente aborto aumenta, llegando a aproximadamente un 40% luego de tres abortos consecutivos (6). La participación de otros factores de riesgo es controversial dada la dificultad para aislar la presencia de variables confundentes. Si bien el tabaco, la cafeína y el alcohol han sido vinculados a aborto en forma dosis-dependiente, la evidencia ha sido considerada aún insuficiente (6). Estudios recientes, han vinculado la obesidad con un mayor riesgo de aborto recurrente: [(0.4% [IMC 30 o más] versus 0.1% [IMC 25-29]); razón de oportunidad (OR): 3.51; intervalo de confianza (IC) 95%, 1.03-12.01] (8).

## ANOMALÍAS CITOGENÉTICAS

Han sido asociadas a aborto. Al realizar un cariotograma al tejido embrionario en pacientes con abortos esporádicos, se observa que un 45% de ellos (IC 95% 38-52) presenta anomalías. En cambio, en pacientes con AR, sólo un 39% (IC 95% 29-50) de las veces existe una anomalía. De ellas, alrededor de un 85-90% corresponden a aneuploidias, que se relacionan con una edad materna avanzada. Estas anomalías ocurren más frecuentemente durante la gametogénesis o desarrollo embrionario temprano. Sin embargo, la frecuencia de

anormalidades cromosómicas es menor, a medida que aumenta el número de abortos, invocándose otras etiologías.

En general, la alteración cromosómica se presenta en el AR temprano (<10sem) (9). Su evaluación es importante puesto que dependiendo de si el cariotograma evidencia euploidia, aneuploidia o translocaciones, el esquema para seguir avanzando en el estudio sufrirá modificaciones (figura 1). No debe olvidarse que siempre existe la opción de contaminación con tejido materno al encontrar un cariotograma 46,XX normal (falso negativo). Si se detectan translocaciones en el tejido embrionario, ambos progenitores deben ser evaluados, para saber quién es el portador, dado que las translocaciones recíprocas balanceadas o las Robertsonianas (que involucran cromosomas acrocéntricos homólogos o no homólogos respectivamente), se observan en un 2-5% de las parejas con AR. Existen translocaciones no letales que resultan en personas con discapacidad (9-11). Esto depende del cromosoma involucrado y de la cantidad de material genético translocado. El consejo genético es importante para el manejo clínico. Asimismo existen opciones para el diagnóstico fetal de la condición de "portador", con análisis de tejido placentario o líquido amniótico. También se pueden considerar otras opciones de tratamiento que involucran diagnóstico genético preimplantacional en el embrión, para transferir embriones sanos, o bien se puede considerar el reemplazo o "donación" de gametos para aquel progenitor afectado. Los resultados de estas aproximaciones no han sido reportados en profundidad. Existen además, otras causas genéticas no cromosómicas. El empleo de hibridación genómica comparativa (que no detecta las translocaciones por lo que no excluye al cariotograma), permitirá ampliar las categorías diagnósticas y establecer manejos específicos (10). Hoy, su empleo adiciona un 5% de anomalías a

**FIGURA 1. EVALUACIÓN CITOGENÉTICA DE ABORTOS**



Aborto Involuntario de un embarazo clínico documentado mediante ecografía o examen histopatológico figura 1, Diagrama de flujo para la evaluación citogenética de los abortos. Modificado de referencia.

las detectadas por el cariógrama por lo que, se deben esperar avances tecnológicos y una mejor documentación de las alteraciones descritas, antes de considerar su utilización. Cuando hay aneuploidias en forma reiterada, el diagnóstico cromosómico pre-implantacional ha sido sugerido como una manera de reducir su ocurrencia (figura 1).

### ANOMALÍAS CONGÉNITAS Y PATOLOGÍA UTERINA

Diferentes revisiones sistemáticas indican una prevalencia de anomalías estructurales congénitas uterinas en la población general de un 4.3% (2.7-16.7%). En contraste, en pacientes con AR se ha reportado un porcentaje mayor, 12.6% (1.8-37.6%) (3).

Aquellas de mayor relevancia incluyen al útero unicorn, didelfo, bicorne, septado o arcuato. Son en general detectados con ecografía transvaginal y confirmadas con histerosalpingografía, ultrasonido 3D, o resonancia nuclear magnética. Al respecto, sólo se informan los resultados de embarazos con tratamiento de útero septado en el que la tasa de recién nacido vivo es de un 83.2% (77.4-90.9%). Sin embargo, no existen estudios prospectivos aleatorizados y controlados con esta patología corregida. Recientemente se han reportado dos estudios. El primero, en una cohorte de 665 pacientes con AR, se evidenció una frecuencia de 13,1% de anomalías uterinas congénitas, con diagnóstico hecho por histerosalpingografía y confirmación con laparoscopia-histeroscopia. La mayor frecuencia correspondió a útero septado (53%), arcuato (33%) y bicorne (11%). Al comparar pacientes con AR con y sin anomalías uterinas, se vio que aquellas con anomalías uterinas tienen tasas de aborto preclínico mucho menores (10 vs 30%). Estas anomalías se asocian con aborto de segundo trimestre (12,13). Estudios retrospectivos muestran que sólo un 50% de los embarazos en mujeres con anomalías uterinas no tratadas llegan a término. Esta tasa se relaciona directamente con el grado de anomalía de la cavidad uterina. Por ello, la mayor parte de los centros, recomiendan una evaluación de la cavidad uterina en pacientes con AR. Se debe tener presente que este subgrupo de pacientes puede presentar además anomalías vasculares uterinas, que limiten la adecuada implantación o bien puede existir una incompetencia cervical primaria, por lo que se sugiere un seguimiento ultrasonográfico de las características del cérvix y de la perfusión uterina en el embarazo. Respecto de otras anomalías estructurales como Síndrome de Asherman (sinequias uterinas), miomas y pólipos hay controversia; la recomendación es realizar el tratamiento de aquellas condiciones de la cavidad uterina que sean consideradas significativas. En el contexto de AR asociado a una anomalía uterina no corregible, se puede considerar la surrogación uterina, tratamiento controversial que no se realiza en forma universal. Recientemente el trasplante de útero ha sido sugerido como una forma de tratamiento de esta condición.

### FACTORES INFECCIOSOS

Es conocida la asociación entre viremia, bacteremia y aborto, pero no es tan claro su rol en la génesis del AR. Hay datos que sugieren

algún rol sólo en el 4% de las pacientes con AR, ya que se requiere de una persistencia asintomática de la infección en el tracto genital. Tampoco hay evidencia definitiva para TORCH o listeria. Respecto de vaginosis o infección cervico vaginal, gérmenes como *Mycoplasma Urealitycum*, *Hominis* o *Clamidia* han sido reportados como factor de riesgo de aborto en el segundo trimestre y parto prematuro. En abortos tempranos la evidencia no es consistente. No hay datos en población con AR previo, de segundo trimestre. En un reciente metaanálisis de 12 estudios y 3.200 pacientes la vaginosis bacteriana se asoció con un riesgo significativamente mayor de aborto preclínico (Riesgo Atribuible, RA 2.36, IC 95%: 1.24-4.51), pero no se encontró mayor frecuencia de aborto en el primer trimestre (RA 1.20, IC 95%: 0.53-2.75) (14). Al estudiar vaginosis bacteriana en otra cohorte de alrededor de 2.000 pacientes, a las 10 semanas de gestación, los resultados mostraron que hay una asociación con aborto de segundo trimestre (Riesgo Relativo, RR) de 2.49, IC 95% 1.13-5.48. Niveles bajos o ausencia de flora vaginal normal (*Lactobacillus sp*), también aumentaron el riesgo de aborto en el segundo trimestre, RR 1.32, IC 95% 1.10-1.64; y 2.30, IC 95% 1.09-4.85 respectivamente, lo que enfatiza el rol de la flora vaginal normal en el control o prevención de las infecciones vaginales (15). Aún falta información respecto de población con AR evaluadas en forma sistemática para este subgrupo etiológico.

### Factores endocrinos

Anormalidades tiroideas: Han sido asociadas con AR. El hipotiroidismo clínico, pero también aquel subclínico sin tratamiento, han sido relacionados con resultado obstétrico adverso (incluyendo AR y preeclampsia), así como una mayor mortalidad perinatal. Estos resultados se podrían revertir con una suplementación tiroidea adecuada. Esto en el contexto de mujeres sanas con anticuerpos anti-tiroideos elevados o mujeres sin anticuerpos presentes pero con altos niveles de Hormona Estimuladora de Tiroides (TSH). Sin embargo, no hay una relación título-dependiente entre los niveles de anticuerpos y la presencia de AR. Revisiones sistemáticas recientes indican que la existencia de anticuerpos anti-peroxidasa aumenta el riesgo de aborto esporádico, RA 3.73 (IC 95% 1.8-7.6) y recurrente RA 2.3 (IC 95% 1.5-3.5) en forma significativa. Asimismo cuando los niveles de TSH en el primer trimestre del embarazo están sobre 2.5 mIU/L se dobla el riesgo de aborto. Sin embargo, el real significado de la disfunción tiroidea y su reversión en la prevención del AR no está plenamente establecida (16,17).

Ovario poliquístico: Ha sido asociado a AR en un 8-10%. Su mecanismo es posiblemente múltiple pues convergen elevados niveles de Hormona Luteinizante (LH) y andrógenos, una maduración inadecuada de ovocitos, resistencia a la insulina, obesidad y anomalías vasculares funcionales, que limitan la implantación. Su tratamiento es fundamentalmente preconcepcional con énfasis en establecer un Índice de Masa Corporal adecuado, compensar el trastorno metabólico y la resistencia a la insulina, para luego estimular la ovulación. En mujeres resistentes a citrato de clomifeno y con LH elevada, se recomienda el

uso de hormona foliculo estimulante recombinante en dosis bajas, con controles seriados para evitar el desarrollo de múltiples folículos, la hiperestimulación ovárica y el embarazo múltiple resultante (17).

Deficiencia de fase lútea: Desde hace largo tiempo la deficiencia de fase lútea ha sido relacionada con AR. Sin embargo, la evidencia es escasa. Se consideraba que el cuerpo lúteo producía menos progesterona. Hoy se atribuye la insuficiencia lútea a una maduración folicular inadecuada con baja producción de hormonas por las células de la granulosa y secundariamente formación de un cuerpo lúteo inadecuado o disfuncional, con baja producción de progesterona y estrógeno. El tratamiento debe ser corregir o estimular la ovulación más que simplemente suplementar con progesterona exógena (17,18). Actualmente la evidencia sólo apoya ese mecanismo en el contexto de un ovario poliquístico con elevados niveles de hLH. Sin embargo, al normalizar la LH usando análogos de GnRH no aumenta la frecuencia de embarazo y existe el riesgo potencial de un síndrome de hiperestimulación ovárica. Por otro lado, los cambios histológicos del endometrio utilizados como criterios diagnósticos de insuficiencia lútea, no han mostrado ser reproducibles y los niveles normales de progesterona plasmática varían considerablemente de persona a persona y no se relacionan con otros marcadores de función endometrial. Habrá que esperar una redefinición de los cambios fisiológicos del endometrio durante la fase lútea. Información reciente utilizando *microarrays* de DNA está generando información de utilidad. La historia sin embargo, vuelve sobre este tema debido a que los datos con la suplementación de progesterona evidencian un menor número de abortos. La evaluación (tres ensayos) en un subgrupo de pacientes que habían presentado AR, suplementadas en el embarazo con progesterona, muestran que la suplementación reduce el riesgo de aborto comparado con placebo o no tratamiento. RA 0.38 (IC 95% 0.2-0.7) (6). Se ha señalado que la Hormona Gonadotrofina Coriónica (hCG) puede tener un rol en la prevención del AR, al mejorar la ovulación y estimular la función del cuerpo lúteo. Una revisión reciente asoció el uso de hCG a una disminución de abortos en mujeres con historia de AR pero no hay evidencia contundente para su uso durante el embarazo para prevenir abortos en mujeres con AR de causa inexplicada (19). Donde sí se evidencia su utilidad al igual que la suplementación con progesterona es en ciclos de reproducción asistida, en que se ve un aumento de la tasa de embarazo. Lo interesante es que en forma paralela se han conocido otros efectos de la progesterona, que pueden ser de utilidad para entender su rol en el embarazo. En el endometrio-decidua, la progesterona modifica el patrón de citoquinas expresado por los linfocitos deciduales desde uno Th1 o pro-inflamatorio a uno Th2 o antiinflamatorio, esto favorece la implantación mejorando la adaptación inmune de la interface materno-fetal, lo que es clave para la transformación vascular de las arterias uterinas y la implantación. Más adelante se profundizará en este aspecto con detención.

Diabetes/Resistencia a la insulina: Anormalidades en el metabolismo de la glucosa y diabetes han sido claramente relacionadas con AR. El control metabólico (evaluado como niveles de hemoglobina glicosilada) claramente se correlaciona con el resultado perinatal y la frecuencia de

aborto. Respecto de la resistencia a insulina, existe evidencia que también la vincula con AR. Un metaanálisis reciente indica que pacientes con AR comparadas con pacientes normales tuvieron niveles de insulina en ayuno más elevados y un índice HOMA > de 4.5 fue más frecuente en las pacientes con AR que en las normales (RA 3.36, 95%CI: 1.72 - 6.57,  $p < 0.01$ ) (20). Aún no existen estudios randomizados en los que se muestre que el tratamiento de esta condición reduzca la frecuencia de AR.

Hiperprolactinemia: Existe una asociación epidemiológica entre AR y elevados niveles de prolactina. El mecanismo involucrado en la generación de AR es poco claro pero se sabe que niveles elevados de prolactina pueden asociarse a AR, debido a una anomalía en la maduración de los ovocitos y/o defectos en la fase lútea. La evidencia muestra, en cohortes pequeñas, que el tratamiento de la hiperprolactinemia con agonistas dopaminérgicos aumenta la tasa de nacidos vivos (18).

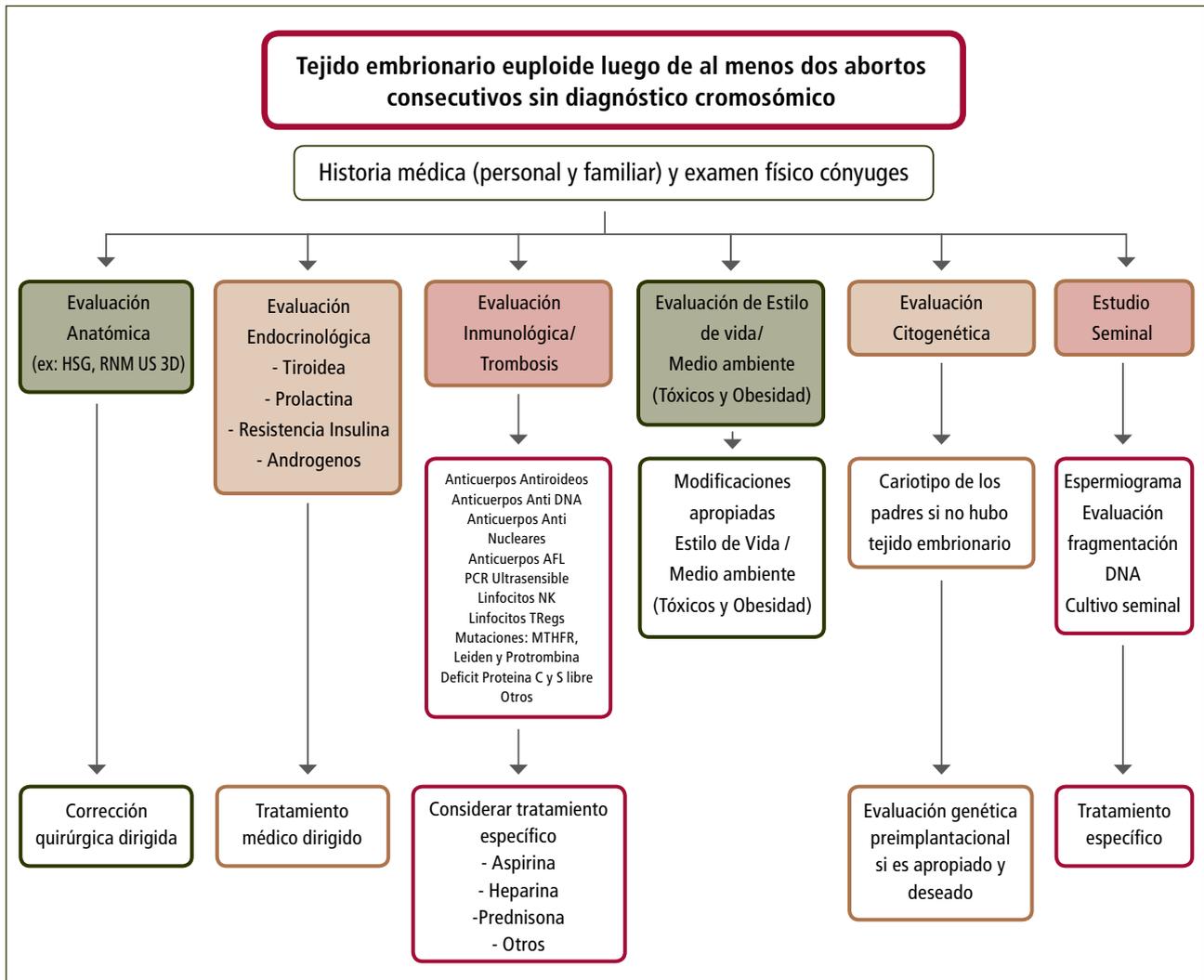
## FACTOR MASCULINO

El estudio de las parejas con Aborto Recurrente (AR) debe considerar el componente paterno. Anteriormente, se mencionó la investigación paterna en relación con la presencia de translocaciones o inversiones cromosómicas. El espermatozoide no es sólo el vehículo que entrega el complemento genético paterno al ovocito. La integridad del núcleo del espermatozoide es fundamental para lograr la fecundación y el adecuado desarrollo embrionario. La experimentación en animales ha proporcionado evidencia sobre el desarrollo embrionario y la presentación de enfermedades en la descendencia cuando el ADN presenta algún daño en la línea germinal paterna. Este daño puede ocurrir en el testículo, en el epidídimo o después de la eyaculación. Los espermatozoides con fragmentación en las cadenas de ADN son normalmente eliminados durante la espermatogénesis pero pueden persistir en el eyaculado debido a una falla en el proceso de apoptosis o un exceso de Especies Reactivas del Oxígeno (ERO) (generados por múltiples mecanismos en los que destacan ausencia de antioxidantes, tóxicos ambientales, infecciones del tracto reproductor masculino o isquemia testicular inducida por un varicocele), lo que podría resultar en una fecundación con desarrollo embrionario anormal y posterior muerte del embrión. Esto puede ocurrir aún en presencia de parámetros clásicos de recuento, movilidad y morfología espermática normales. Un reciente metaanálisis que incluyó 16 estudios, evidenció una relación significativa entre los niveles de daño del DNA espermático y aborto en parejas (alrededor de 3.000) en las cuales el hombre tenía altos niveles de daño en el DNA comparados con aquellos normales. [RR: 2,16. IC 95% (1,54-3,03)  $p < 0,00001$ ]. Esto refuerza la necesidad de un diagnóstico y manejo de esta condición en pacientes con AR. (16,21) (figura 2).

## TROMBOFILIAS

Define a un grupo de pacientes con una tendencia a desarrollar fenómenos de trombosis arterial o venosa recurrentes, espontáneas o con mínima provocación, a edades menores a las habituales y en territorios

**FIGURA 2. EVALUACIÓN ABORTO RECURRENTE**



Flujograma para la evaluación de una paciente con aborto recurrente. Es importante considerar que las evaluaciones están determinadas por el contexto clínico de los abortos previos, su edad gestacional, el informe histopatológico y la historia personal y familiar de ambos cónyuges. Modificado de referencia número 11.

poco comunes. Existen condiciones congénitas y adquiridas. En los últimos 15 años han sido asociadas a complicaciones obstétricas tanto en la gestación tardía como temprana, incluido el Aborto Recurrente. El mecanismo subyacente sugerido es la generación de trombosis en la circulación uteroplacentaria, específicamente en los vasos deciduales. El riesgo es variable y aún en controversia. En general, información de series aún reducidas, registran un aumento del riesgo de AR entre 1.5 y 3 veces. Se sugiere que el estudio debe focalizarse en pacientes con historia familiar de trombofilia y trombosis venosa o personal con el sólo antecedente de trombosis venosa, fundamentalmente para prevenir futuros episodios de trombosis materna (6,22). Posiblemente sea razonable también en aquellas personas en las cuales la histopatología de sus abortos indique fuertemente la existencia de patología trombótica. Es importante destacar, que la ausencia de efectos beneficiosos o

protectores, del tratamiento con heparina de bajo peso molecular, observada en pacientes con aborto recurrente de causa no explicada, no es un argumento en contra de su uso, dado que se incluyen en este grupo una serie de trastornos no vinculados fisiopatológicamente a elementos de inflamación y trombosis por lo tanto, no hay un genotipo común. Actualmente existe un ensayo clínico terminado, "Prevention of Unexplained Recurrent Miscarriage by Enoxaparin Study" (ClinicalTrials.gov number, NCT00740545) que responderá si pacientes con AR y sin trombofilias conocidas se benefician del tratamiento con heparina de bajo peso molecular.

Otro aspecto corresponde al manejo clínico de pacientes con síndrome antifosfolípidos, una trombofilia adquirida, caracterizada por la presencia de anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico y anti

$\beta 2$  glicoproteína I entre otros, que requiere para su diagnóstico de criterios clínicos y de laboratorio bien definidos. En pacientes con AR la frecuencia de estos anticuerpos se estimó en alrededor de un 15% (7-25%) de los pacientes. La frecuencia de anticuerpos en población general está entre 1-5%. En esta condición los anticuerpos producen efectos sobre el trofoblasto y vasos sanguíneos que impiden el establecimiento de una circulación uteroplacentaria adecuada, interfiriendo con la penetración de los vasos espiralados por el trofoblasto intermedio. Esto limita la reducción de la resistencia vascular uterina y el consecuente aumento del flujo sanguíneo a la placenta por las arterias uterinas. Sin tratamiento, se estima que alrededor del 90% de los embarazos vuelven a presentar AR (52% abortos tempranos y 38% pérdidas tardías). El tratamiento de elección hoy es la administración de heparina y aspirina. Los resultados indican una reducción de aproximadamente un 54% [RA 0.46 (IC95% 0.29-0.71)] en el riesgo de presentar un nuevo aborto. Aún no ha sido definido el tratamiento óptimo en término de dosis y régimen (3,6,22).

### UNA MENCIÓN ESPECIAL MERECE LAS ANORMALIDADES EN EL METABOLISMO DEL ÁCIDO FÓLICO

Durante mucho tiempo se ha considerado a estas condiciones en el subgrupo de las trombofilias congénitas y su asociación con un aumento de los niveles de homocisteína, el factor vinculante con enfermedad trombótica no reproductiva y reproductiva. Sin embargo, datos recientes han debilitado esta hipótesis tanto para enfermedad coronaria como para enfermedad reproductiva. No obstante esta historia tiene otros matices. El ácido fólico es un nutriente importante, su suplementación se ha asociado a una reducción del riesgo de malformaciones del tubo neural, pero también de Síndrome de Down, Autismo y parto prematuro. Los mecanismos son múltiples e involucran modificaciones en la metilación del DNA en lo que se ha denominado epigenética. El ácido fólico se ingiere en forma inactiva y para ejercer su función debe ser activado por varios sistemas enzimáticos. El de mayor atención hasta ahora ha sido el de la Metileno Tetrahidrofolato Reductasa (MTHFR). Diversos metaanálisis evidencian una asociación entre polimorfismos de la MTHFR A1298C y C677T materno y la frecuencia de aborto. Por tal motivo, la evaluación de esos polimorfismos o bien la suplementación con dosis de ácido fólico equivalentes a aquel subgrupo con defectos previos del tubo neural (4mg) ha sido sugerido (5,22).

### CONFLICTO INMUNE

Algunas anomalías en la respuesta inmune se han asociado con dificultades en los procesos de ovulación, fertilización, implantación y embarazo. La forma en que la madre acoge inmunológicamente al embrión y la placenta para evitar el rechazo inmune que supone la presencia de proteínas extrañas derivadas del genoma paterno, ha sido objeto de estudio (6,16,23,24). Defectos en esos mecanismos se han propuesto como causa de AR en los pacientes con etiología desconocida. En aproximadamente un 70% de este subgrupo se ha descrito: (a) Elevación de auto-anticuerpos circulantes (antinucleares-anti DNA-

anti tiroideos-anti fosfolípidos) o

(b) Una respuesta inmune celular anormalmente elevada, caracterizada por un aumento en el número/citotoxicidad de los linfocitos *Natural Killer* (NK), de la proporción de células T que producen TNF- $\alpha$ , y del porcentaje de células T con un patrón de citoquinas con alta relación Th1/Th2

(c) Reducción de la funcionalidad de los linfocitos T reguladores, que establecen tempranamente la tolerancia de la madre al embrión, entre otras (25). Se revisará brevemente los mecanismos propuestos, aunque los marcadores específicos son aún parte de estudios en curso.

Fisiológicamente la tolerancia al embarazo, que se inicia en el tracto genital inducida por el líquido seminal, está mediada por los linfocitos T reguladores (T regs) y es modulada positivamente por estrógenos y progesterona. A los T regs, los antígenos le son presentados por las células dendríticas (célula inmune derivado de monocito) que orienta la diferenciación y proliferación de linfocitos T hacia T regs y no hacia otros subtipos (linfocitos T helper: Th1, Th2 o Th17, ver mas adelante). Una vez activados, los T regs interactúan con su entorno celular (linfocitos Th1, 2 y 17 y células dendríticas) para generar y amplificar la supresión de la respuesta al antígeno extraño y además participan en la inmunorregulación. Estos cambios son tempranos en la gestación (primeros días) e incluso las primeras fases ocurren previo a la implantación, lo que refuerza su rol central en el embarazo inicial. Más tarde, estas células se ubican en la decidua en gran cantidad atraídas por varios mediadores, entre ellos gonadotropina coriónica ( $\beta$ HCG) (23,24). En pacientes con AR se ha evidenciado una menor capacidad de inducir proliferación/diferenciación/funcionalidad de T regs dada por menor cantidad/deficiencia funcional de los T regs. En estos pacientes el rol del factor estimulante de colonias de granulocitos es importante, pues está vinculado a la diferenciación de los Linfocitos T hacia T regs y datos preliminares indican que su administración en pacientes con AR sin etiología conocida aumenta la probabilidad de obtener un recién nacido vivo. (33% vs 13%,  $p < 0.01$ ) (26).

Los linfocitos T *helper* (Th), pueden (según el patrón de citoquinas producido) clasificarse en Th1 y ejercen un rol en inmunidad celular; o Th2 y ser importantes en la inmunidad humoral. Inicialmente se consideraba que en la gestación normal existía un delicado balance Th1/Th2 en el que el sistema Th1 era aquel encargado de generar un rechazo inmune y daño celular y el Th2 encargado de producir tolerancia, y por lo tanto clave en las adaptaciones fisiológicas del embarazo. Actualmente, el esquema se ha expandido para incluir a los linfocitos Th17 y T regs. Los linfocitos Th17 son centrales en la producción de inflamación y daño celular en condiciones autoinmunes y rechazo inmune; en tanto los T regs promueven la producción de tolerancia e inmunorregulación promoviendo la:

- (a) Inhibición de la actividad citotóxica de los NK
- (b) Producción de inmunoglobulinas por Linfocitos B
- (c) Maduración de células dendríticas
- (d) Reduciendo la proliferación y producción de citoquinas por linfocitos CD4+ y CD8+

El embarazo normal requiere entonces, un delicado balance entre estos subtipos celulares, que es necesario para una implantación exitosa, pero en el que un exceso produce la pérdida del embarazo. Este rol controlador de los T regs, es además relevante en impedir que el sistema HLA-C expresado en el trofoblasto invasor, sea una fuente de activa estimulación de linfocitos T (23,24,27).

Otra característica importante del embarazo es la gran cantidad de células NK que se acumulan en la interface materno-fetal. Componen alrededor del 70% de los linfocitos en la decidua temprana. Interactúan con otras células a través de múltiples receptores. Hay varios subtipos de NK que producen patrones específicos de citoquinas, además pueden presentar diferentes receptores en su superficie los que le confieren características específicas, los más representativos son los receptores *toll like* (confiere selectividad para microorganismos), KIR (*Killer Immunoglobulin like Receptors*) importantes en el reconocimiento del sistema HLA y el sistema natural de receptores citotóxicos (importante en control de virus y tumores). Estas células NK reconocen el sistema HLA C, E y G. Además, su acumulación en el útero es influenciada por progesterona,  $\beta$ HCG, prolactina y el sistema receptor soluble HLA-G1 de manera subtipo específica. No se conoce exactamente el rol de las células NK, en particular su subtipo que expresa intensamente el marcador CD56 en la génesis del AR, pero han sido propuestos dos mecanismos generales:

1.- Modifica la invasividad del trofoblasto a las arterias espirales: Esto a través de la secreción de citoquinas que estimulan la invasividad del trofoblasto intermedio y de la producción de factores angiogénicos que modifican la diferenciación del musculo liso arteriolar. Deficiencia en este rol (ya sea por exceso o disfuncionalidad) promueve una menor perfusión del espacio intervilloso y stress oxidativo a la placenta produciendo isquemia y aborto.

2.- Modifica la tolerancia: Se ha propuesto que los NK también regulan la tolerancia, antagonizando las células Th17. Este es un efecto mediado por la secreción de una citoquina, el interferón gamma (INF $\gamma$ ). De esta manera son capaces de controlar la inflamación en forma local. En situaciones de inflamación severa y en AR, el fenotipo de las células NK se modifica. Esto ocasiona una pérdida del control inflamatorio. En estas condiciones algunas citoquinas como interlukina-6 y interleukina 1 $\beta$  son capaces de atraer linfocitos Th17, lo que genera una pérdida de la tolerancia fetal y aumenta la inflamación. Esta es una situación análoga a lo que ocurre en pacientes con AR, en enfermedades autoinmunes y en el rechazo a trasplantes (24,27).

De esta manera, aún cuando nuestra comprensión del rol del conflicto inmune en pacientes con AR es inicial, algunas estrategias inmunomoduladoras han sido sugeridas. Sin embargo, el potencial inconveniente con estas estrategias es que recién iniciamos la comprensión de los fenómenos subyacentes al AR por lo que la selección apropiada de pacientes con una etiología inmune, utilizando los marcadores adecuados es una labor aún pendiente. Al respecto ha sido propuesto (con evidencia aún preliminar pero prometedora) el

uso de gamma globulinas por vía IV, factor estimulante de colonias de granulocitos y de bHCG (28,26,19).

### **Rol de otros anticuerpos**

En pacientes con AR ha sido descrito con mayor frecuencia la presencia de Anticuerpos Antinucleares (ANA), es decir, anticuerpos anti DNA, RNA y proteínas nucleares) y anti tiroideos (ATA). Respecto de los ANA, la evidencia no es definitiva. Sin embargo, los estudios con mayor número de pacientes y con grupo control evidencian una asociación entre títulos de ANA de 1:80 y una mayor frecuencia de aborto. Si bien no se conoce el mecanismo involucrado es posible que sean marcadores de actividad inmune anormal o bien que esos anticuerpos (especialmente los anti-centrómero) pueden inducir anomalías en la maduración del ovocito y el desarrollo del embrión (29). En este contexto, algunos han sugerido el empleo de aspirina y prednisona sin embargo, a la fecha no se han reportado estudios controlados, prospectivos y aleatorizados (30). Respecto de los ATA han sido asociados con aborto recurrente y parto prematuro (31). Su mecanismo no es claro pero ha sido propuesto que estos anticuerpos o bien el mecanismo que los estimula podría activar la migración de NK citotóxicos al endometrio.

### **Aproximación clínica**

Considerando lo expuesto, el enfrentamiento clínico frente a una pareja con AR debe considerar aspectos que deben ser realizados en tres fases diferentes:

- (a) Al momento del diagnóstico del aborto cuando ello sea posible
- (b) Al momento de realizar el vaciamiento
- (c) Al momento de la definición etiológica

Algunas pacientes solicitan consejo médico luego que las fases (a) y (b) han sido completadas en otros lugares. En la definición etiológica, las fases (a) y (b) son importantes porque orientarán al clínico respecto de la evaluación requerida (tabla 1). En esta aproximación, hay dos aspectos relevantes que definirán la estrategia de estudio. La historia clínica personal y familiar de ambos cónyuges que orientarán a condiciones transmisibles de origen genético que puedan ser verificadas (ej: translocaciones o trombofilias) y otras como la existencia de un conflicto inmune frente a una historia de enfermedades producidas por autoanticuerpos. Además, debe considerarse el estudio del tejido ovular que incluya el análisis histopatológico y citogenético. En este aspecto, es importante la revisión conjunta de tejidos de abortos previos de manera de reconocer lesiones fundamentales comunes (ej: trombosis, inflamación aguda-crónica) en los diferentes tejidos obtenidos (vellosidades-decidua-vasos sanguíneos) que puedan orientar hacia etiologías específicas. Esto es particularmente relevante para causas infecciosas, trombóticas y de conflicto inmune, en las cuales, en ocasiones este análisis es el punto de inicio para el estudio específico.

A partir de estas dos primeras fases debe diseñarse una metódica de evaluación que considere las diferentes etiologías, luego de lo cual se plantean tratamientos específicos (figura 2).

**TABLA 1. EVALUACIÓN CLÍNICA ABORTO RECURRENTE**

FASE A:	
Evaluación antes del vaciamento: (al diagnóstico del nuevo aborto)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anamnesis personal y familiar, presente y pasada de ambos cónyuges y examen físico paciente</li> <li>Ultrasonido para confirmación de aborto y definir edad gestacional al momento del aborto, buscar signos de anomalías estructurales uterinas</li> <li>Consentimientos estudio ovular y análisis citogenético</li> <li>Toma suero materno para estudio posterior selectivo</li> </ul>
FASE B:	
Evaluación al momento del vaciamento:	<ul style="list-style-type: none"> <li>Enviar tejido ovular a estudio patológico, adicionar tacos de tejidos obtenido en vaciamentos previos si están disponibles</li> <li>Enviar tejido ovular a estudio citogenético</li> <li>Al momento del vaciamento evalúe la cavidad uterina buscando anomalías estructurales</li> </ul>
FASE C:	
Evaluación post vaciamento: Investigación general:	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluación condiciones médicas generales: Hipertensión arterial, resistencia insulina, anomalías tiroideas, isoinmunización, enfermedades hepáticas, hematológicas o renales</li> <li>Valor según historia médica y examen físico</li> </ul>
INVESTIGACIÓN SELECTIVA SEGÚN RESULTADOS FASES A Y B:	
Evaluación anatómica específica:	<ul style="list-style-type: none"> <li>Considerarlo frente a sospecha clínica al momento de relajar el vaciamento o en examen de ultrasonido pélvico previo al vaciamento o en el ultrasonido control post vaciamento</li> </ul>
Evaluación endocrinológica:	<ul style="list-style-type: none"> <li>Considerarlo frente a examen clínico-historia familiar-personal de ovario poliquístico, diabetes, galactorrea o anomalías tiroideas</li> </ul>
Evaluación inmune:	<ul style="list-style-type: none"> <li>Si hay historia personal o familiar de condiciones auto inmunes, alergias muy intensas, inmunodeficiencias o estudio histopatológico que muestre (idealmente en todos los abortos previos) signos de vellositis o inflamación crónica en decidua</li> </ul>
Evaluación trombosis:	<ul style="list-style-type: none"> <li>Si hay historia familiar trombofilias o personal de trombosis o trombosis ovular sobre todo en vasos deciduales o antecedentes obstétricos de restricción de crecimiento fetal, muerte fetal, trombosis placentaria o desprendimiento placentario, considerar estudio trombofilias congénitas y adquiridas en la madre. Estudio precoz de trombofilia adquiridas y diferido (8sem) de las congénitas. En casos seleccionados evaluar examen al padre. Considerar especialmente en abortos del segundo trimestre</li> </ul>
Estilo de vida-toxicos ambientales:	<ul style="list-style-type: none"> <li>Frente a historia personal o familiar de exposición a teratógenos, tóxicos ambientales, u obesidad mórbida, tabaco, alcohol o drogas ilícitas</li> </ul>
Evaluación citogenética padres:	<ul style="list-style-type: none"> <li>Frente a cariógrama con translocaciones o defectos específicos</li> </ul>
Estudio seminal:	<ul style="list-style-type: none"> <li>Historia previa de infertilidad, varicocele o infecciones seminales</li> </ul>
Estudio infeccioso:	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tejidos obtenidos con evidencia inflamación aguda. Considere que el proceso de vaciamento por sí mismo puede producir, buscar elementos infecciosos específicos con tinción gram membranas compara con tejidos de abortos previos</li> </ul>

Diagrama propuesto para la evaluación sistemática de parejas con AR. Se enfatizan las acciones que deben realizarse en diferentes momentos. Se describen los indicadores que deben tomarse en consideración al momento de estudiar las diferentes etiologías.

## SÍNTESIS

De esta forma es claro que le AR es un síndrome complejo, por lo que la sistematización en evaluar las diferentes etiologías tanto maternas como paternas, congénitas o adquiridas, resulta de la mayor importancia en el enfrentamiento clínico de esta condición.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Orientaciones técnicas para la atención integral de mujeres que presentan un aborto y otras pérdidas reproductivas. 2011. En [www.minsal.cl](http://www.minsal.cl)
2. Branch DW, Gibson M, Silver RM. Clinical practice. Recurrent miscarriage. *N Engl J Med*. 2010 Oct 28;363(18):1740-7.
3. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2012 Nov;98(5):1103-11.
4. Meng LL, Chen H, Tan JP, Wang ZH, Zhang R, Fu S, Zhang JP. Evaluation of etiological characteristics of Chinese women with recurrent spontaneous abortions: a single-centre study. *Chin Med J (Engl)*. 2011 May;124(9):1310-5.
5. Jaslow CR, Carney JL, Kutteh WH. Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses. *Fertil Steril*. 2010 Mar 1;93(4):1234-43.
6. The investigation and treatment of couples with recurrent first -trimester and second- trimester miscarriage. Green-Top Guideline No 17. Royal College of Obstetricians and Gynecologist. In [www.rcog.org.uk](http://www.rcog.org.uk), Aril 2011.
7. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology; World Health Organization. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009. *Fertil Steril*. 2009 Nov;92(5):1520-4.
8. Boots C, Stephenson MD. Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review. *Semin Reprod Med*. 2011, Nov;29(6):507-13.
9. van den Berg MM, van Maarle MC, van Wely M, Goddijn M. Genetics of early miscarriage. *Biochim Biophys Acta*. 2012 Dec;1822(12):1951-9.
10. Liu J, Wang W, Sun X, Liu L, Jin H, Li M, et al. DNA microarray reveals that high proportions of human blastocysts from women of advanced maternal age are aneuploid and mosaic. *Biol Reprod*. 2012 Dec 27;87(6):148.
11. Kutteh WH, Hinote CD. Antiphospholipid antibody syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2014 Mar;41(1):113-32.
12. Saravelos SH, Cocksedge KA, Li TC. The pattern of pregnancy loss in women with congenital uterine anomalies and recurrent miscarriage. *Reprod Biomed Online*. 2010 Mar;20(3):416-22.
13. Jaslow CR, Kutteh WH. Effect of prior birth and miscarriage frequency on the prevalence of acquired and congenital uterine anomalies in women with recurrent miscarriage: a cross-sectional study. *Fertil Steril*. 2013 Jun;99(7):1916-22.
14. van Oostrum N, De Sutter P, Meys J, Verstraelen H. Risks associated with bacterial vaginosis in infertility patients: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2013 Jul;28(7):1809-15.
15. Nelson DB, Bellamy S, Nachamkin I, Ness RB, Macones GA, Allen-Taylor L. First trimester bacterial vaginosis, individual microorganism levels, and risk of second trimester pregnancy loss among urban women. *Fertil Steril*. 2007 Nov;88(5):1396-403.
16. Larsen EC, Christiansen OB, Kolte AM, Macklon N. New insights into mechanisms behind miscarriage. *BMC Med*. 2013 Jun 26;11:154. doi: 10.1186/1741-7015-11-154.
17. Ke RW. Endocrine basis for recurrent pregnancy loss. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2014 Mar;41(1):103-12.
18. Aljotas-Reig J, Garrido-Gimenez C. Current concepts and new trends in the diagnosis and management of recurrent miscarriage. *Obstet Gynecol Surv*. 2013 Jun;68(6):445-66.
19. Morley LC, Simpson N, Tang T. Human chorionic gonadotrophin (hCG) for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jan 31;1

- 20.** Li ZL, Xiang HF, Cheng LH, Cao YX, Wei ZL, Liu C, et al. [Association between recurrent miscarriages and insulin resistance: a meta analysis]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2012 Dec;47(12):915-9.
- 21.** Robinson L, Gallos ID, Conner SJ, Rajkhowa M, Miller D, Lewis S, Kirkman-Brown J, Coomarasamy A. The effect of sperm DNA fragmentation on miscarriage rates: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2012 Oct;27(10):2908-17.
- 22.** Davenport WB, Kutteh WH. Inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: a review of screening patterns and recommendations. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2014 Mar;41(1).
- 23.** La Rocca C, Carbone F, Longobardi S, Matarese G. The immunology of pregnancy: Regulatory T cells control maternal immune tolerance toward the fetus. *Immunol Lett*. 2014 Jul 1. pii: S0165-2478(14)00126-6.
- 24.** Kwak-Kim J, Bao S, Lee SK, Kim JW, Gilman-Sachs A. Immunological Modes of Pregnancy Loss: Inflammation, Immune Effectors, and Stress. *Am J Reprod Immunol*. 2014 Mar 24, 1-11.
- 25.** Lee SK, Na BJ, Kim JY, Hur SE, Lee M, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. Determination of clinical cellular immune markers in women with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol*. 2013 Nov;70(5):398-411.
- 26.** Santjohanser C, Knieper C, Franz C, Hirv K, Meri O, Schleyer M, Würfel W, Toth B. Granulocyte-colony stimulating factor as treatment option in patients with recurrent miscarriage. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2013 Apr;61(2):159-64.
- 27.** Lee SK, Kim JY, Lee M, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. Th17 and regulatory T cells in women with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol*. 2012 Apr;67(4):311-8.
- 28.** Moraru M, Carbone J, Alecsandru D, Castillo-Rama M, García-Segovia A, Gil J, et al. Intravenous immunoglobulin treatment increased live birth rate in a Spanish cohort of women with recurrent reproductive failure and expanded CD56(+) cells. *Am J Reprod Immunol*. 2012 Jul;68(1):75-84.
- 29.** Ticconi C, Rotondi F, Veglia M, Pietropolli A, Bernardini S, Ria F, Caruso A, Di Simone N. Antinuclear autoantibodies in women with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol*. 2010 Dec;64(6):384-92.
- 30.** Zhu Q, Wu L, Xu B, Hu MH, Tong XH, Ji JJ, et al. A retrospective study on IVF/ICSI outcome in patients with anti-nuclear antibodies: the effects of prednisone plus low-dose aspirin adjuvant treatment. *Reprod Biol Endocrinol*. 2013, 11:98.
- 31.** Twig G, Shina A, Amital H, Shoenfeld Y. Pathogenesis of infertility and recurrent pregnancy loss in thyroid autoimmunity. *J Autoimmun*. 2012 May;38(2-3):J275-81.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

# MUERTE FETAL

## STILLBIRTH

DR. ANDRÉS PONS G., DR. EDUARDO SEPÚLVEDA S., DR. JUAN LUIS LEIVA B., DR. GUSTAVO RENCORET P., DR. ALFREDO GERMAIN A. (1)

1. Centro Especializado de Vigilancia Materno-fetal (CEVIM). Unidad de Medicina Materno-Fetal. Departamento de Ginecología y Obstetricia. Clínica Las Condes.

Email: [apons@clinicalascondes.cl](mailto:apons@clinicalascondes.cl)

### RESUMEN

*La muerte fetal es un evento poco frecuente pero de gran repercusión afectiva para los padres involucrados y su entorno. En el presente artículo revisaremos la epidemiología, las causas, orientaremos a los médicos en los pasos a seguir para realizar adecuadamente el estudio, la resolución del embarazo y el manejo del embarazo siguiente junto con las estrategias para prevenirlo.*

*Palabras clave: Muerte fetal, epidemiología, factores de riesgo.*

### SUMMARY

*Stillbirth is not frequent but is a strong emotional event for parents and their families. In this article, we will review epidemiology, etiology, we will guide physicians to follow the right steps to make the appropriate study, delivery and the best management for the next pregnancy.*

*Key words: Stillbirth, epidemiology, risk factors.*

### INTRODUCCIÓN

Uno de los eventos más dramáticos que debe enfrentar el médico que atiende a una embarazada, es encontrarse con la muerte del feto en gestación. Algunas veces es parte de un proceso diagnosticado con antelación, lo que permite de alguna forma, preparar a los padres para

ese momento. En la mayoría de las ocasiones sin embargo, se trata de un hallazgo y por lo tanto, de un evento no previsto. Esto generará un golpe de tal magnitud que muchas veces dificultará la toma de decisiones para esa pareja y su entorno. Por eso, el médico debe estar preparado para afrontar este momento y dar luces a esos padres de los pasos a seguir, programar la evacuación uterina, estudiar la etiología del caso y dar directrices para una siguiente gestación.

### EPIDEMIOLOGÍA

En Chile se ha definido históricamente como óbito fetal (del latín *obitus*, fallecimiento de una persona) la ocurrencia de muerte fetal *in utero* durante la gestación desde las 22 semanas de edad gestacional o desde que el feto tenga un peso de 500 gramos hasta el momento del parto.

Desde 2005, el Ministerio de Salud de Chile, incluye dentro de las estadísticas de muerte fetal todo producto de la concepción nacido fallecido, es decir, no considera límite inferior de peso ni edad gestacional, ni consideración de viabilidad extrauterina (1).

La frecuencia de este problema es variable, estando claramente asociado al nivel de desarrollo del país. La tasa de mortinatalidad mundial según cifras obtenidas en 2004, fue de 23.9 por 1.000 nacidos vivos, variando, desde un punto de vista socio-económico, desde 5.3 en los países desarrollados a 25.5 por mil nacidos vivos en aquellos subdesarrollados. Desde un punto de vista geográfico, desde 32 por 1.000 en África Subsahariana y el sur asiático; a 13 por 1.000 nacidos vivos en América Latina (2).

En los países desarrollados la tasa de mortinatalidad disminuyó fuertemente a contar de mediados del siglo pasado, en gran parte debido a la mejoría en condiciones sanitarias, el acceso a control de embarazo y la atención profesional del parto; además de avances tecnológicos y logísticos vinculados a la monitorización fetal anteparto e intraparto y a la capacidad e implementación de protocolos para actuar de emergencia frente a situaciones de urgencia.

En los últimos 40 años en Chile, las cifras de mortinatalidad han mostrado un considerable descenso, especialmente a partir de la década de los 70, pasando de 19 por 1.000 RN vivos a inicio de los 70 a 7.7 por 1.000 RN vivos 10 años después. Desde entonces, la declinación ha sido de menor cuantía, desde 5.9 por 1.000 y 4.9 por 1.000 RN vivos a inicio de los 90 y a inicios de este siglo, respectivamente. Sin embargo, la última década ha mostrado una tendencia al alza en las cifras, subiendo progresivamente a 5.7 por 1.000 en 2003; 7.6 por 1.000 en 2005; y 8.6 por 1.000 en 2010 (figura 1).

Cabe considerar que los últimos años, aproximadamente el 40% de los casos corresponde a fetos menores de 500 gramos. Por lo tanto, el aumento en las tasas de mortinatalidad más que una causa epidemiológica corresponde más bien al cambio en el nivel de corte inferior.

Para comprender la importancia de este problema en nuestro país, hay que considerar que, de la tasa de 8,6 por 1.000 nacidos vivos el año 2010, el 31% correspondió a fetos mayores de 32 semanas y el 23% a fetos mayores de 2.000 gramos, es decir, fetos viables, que de nacer tenían amplias probabilidades de sobrevivir fuera del útero. Además, si se considera la definición más usada, es decir, sólo los fetos mayores a 500 gramos, la situación es aún más notoria, ya que el 54% de los fetos que murieron *in utero* tenían más de 32 semanas y el 40% más de 2.000 gramos (tabla 1) (1).

La muerte fetal es un evento que puede ser recurrente. Históricamente se consideraba que la ocurrencia aumentaba el riesgo en embarazos siguientes hasta en 10 veces. Hoy se sabe que el riesgo no alcanza esa magnitud. Recientemente datos de una gran cohorte en Escocia, que tuvieron su primer hijo entre 1980 y 2000 (2.677 pacientes con muerte fetal) mostraron que el riesgo de recurrencia de muerte fetal (ajustado para variables confundentes) en un segundo embarazo (luego de un embarazo con esta complicación) es de 1.94 [1.29-2.92] (3).

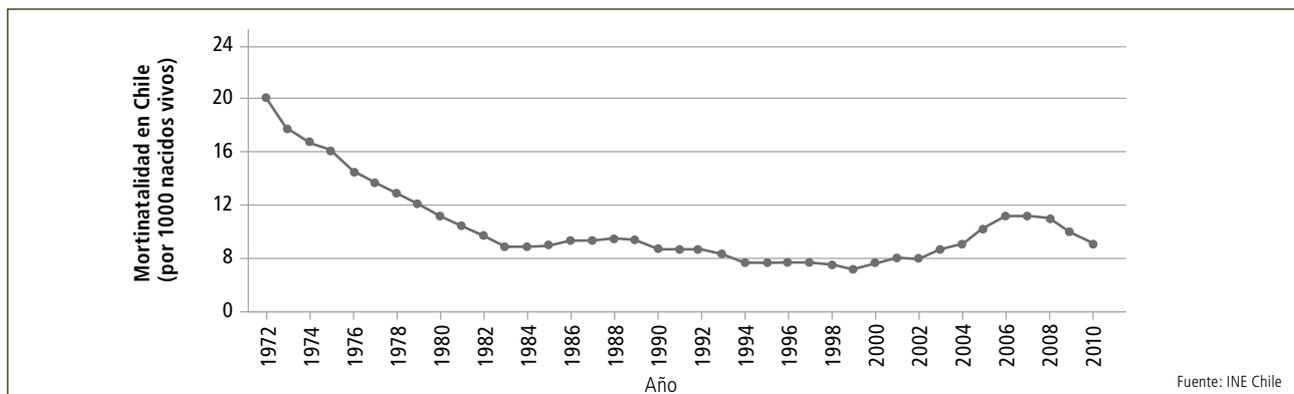
**TABLA 1. MUERTE FETAL EN CHILE ENTRE LOS AÑOS 2000 Y 2010 ¿UN AUMENTO REAL EN LA PREVALENCIA?**

	2000	2003	2006	2009	2010
<b>Tasa por 1000 nacidos vivos</b>	4.3	5.7	8.7	8.9	8.6
<b>Menor a 500 grs. (%)</b>			42.0	36.0	41.6
<b>Mayor a 32 semanas (%)</b>	75.0	47.0	32.0	34.0	31.2
<b>Mayor a 2000 grs. (%)</b>			24.0	26.0	23.4
<b>Con definición anterior (solo mayores de 500 grs.):</b>					
<b>Tasa por 1000 nacidos vivos</b>			5.0	5.6	5.0
<b>Mayor a 32 semanas (%)</b>			55.0	54.0	53.5
<b>Mayor a 2000 grs. (%)</b>			41.0	41.0	40.3

Desde 2006 en Chile se extiende certificado de defunción y se contabiliza las muertes fetales independiente de peso o edad gestacional. Esto ha influido en un aumento en la tasa de mortinatalidad. Sin embargo si excluimos los fetos menores a 500 grs se observan tasas estables de alrededor de 5 por 1000, comparable a los países desarrollados.

Fuente: INE Chile.

**FIGURA 1. MORTINATALIDAD EN CHILE 1972-2010**



Evolución de la tasa de muerte fetal en Chile en los últimos 40 años. En la década de los 70 se evidencia una notoria caída desde 20 por mil hasta alrededor de 10 por mil en los ochenta. La declinación es menos evidente pero persiste la tendencia a la baja en los 90 llegando a su mínimo a comienzos de siglo. Los años siguientes se observa un alza leve, pero desde 2006 se nota un aumento más notorio explicado por la extensión de certificado de defunción a cualquier aborto independiente del peso o edad gestacional del feto o embrión.

## FACTORES DE RIESGO

En los países desarrollados la disminución en las tasas de muerte fetal ha sido mínima en las últimas dos décadas. La estrategia propuesta para disminuir la mortinatalidad en estos países, pasa por identificar y tratar los factores de riesgo. Para determinar los más importantes, una revisión australiana de la literatura publicada en *Lancet* en 2011, seleccionó 96 estudios poblacionales que analizaron los principales factores de riesgo en pacientes con muerte fetal. Desde el punto de vista de impacto poblacional, éstos son: obesidad, edad materna y tabaquismo.

La edad materna aumenta el riesgo progresivamente a partir de los 35 años, así, comparado con una madre menor a esta edad, la paciente tendrá un riesgo de 1,5 veces mayor entre 35 y 40 años; 2 veces mayor entre 40 y 45 años; y 3 veces más alto sobre los 45 años.

De los factores de riesgo modificables los de mayor importancia son el uso de tabaco, que aumenta el riesgo 1,5 a 3 veces; y la obesidad que incrementa el riesgo 2 veces. La ausencia de control prenatal tiene una Razón de Oportunidad (OR) de 3,3. El uso de drogas ilícitas, de 1,9. El bajo nivel socioeconómico y el bajo nivel educacional tienen OR de 1,2 y 1,7 respectivamente. Otros factores de riesgo importantes son patologías crónicas maternas como la hipertensión, diabetes *mellitus*, insuficiencia renal, patología tiroidea, enfermedades del mesénquima y reumatológicas (tabla 2) (4).

## EVALUACIÓN CLÍNICA

La aproximación a este problema, es vital para poder entregar una explicación al evento actual; e indispensable para una ordenada elaboración de un duelo por los padres. Permitirá también el diseño de una estrategia preventiva acorde para la siguiente gestación. Lamentablemente no existe un estudio completo que permita responder todas estas interrogantes en forma rápida, eficiente y económica.

En Chile durante los últimos 30 años, el mayor porcentaje lo comparten las causas placentarias y fetales, con un 30 a 40% cada uno. Las muertes fetales atribuidas a enfermedades maternas corresponden a un 10-15%, las cuales han aumentado en la última década a casi un 20%. Otro 10% es considerado desconocido o no informado. Estos grupos se han mantenido relativamente estables sin embargo, cuando aumentan las causas desconocidas disminuyen en la misma proporción las placentarias. Aparentemente la consignación de hallazgos fúnculares o placentarios como causa de muerte sin otros elementos histopatológicos, explica estas variaciones (tabla 3). Las causas fetales son lideradas por asfixia (desde 2003 se les denomina hipoxia) la que se puede observar entre un 50 y 60%, seguido por malformaciones congénitas y cromosopatías, entre 25 y 30%. De manera menos frecuente aparecen la restricción de crecimiento fetal y las infecciones. Los datos de una reciente revisión sobre muerte fetal al término, muestran un 25% de causas fetales, 25-30% de causas placentarias, 10% enfermedades maternas y entre un 15-40% de los casos no se logra identificar la causa. Las estadísticas nacionales son bastante similares (tabla 4). En la experiencia nacional de centros únicos, un estudio retrospectivo descriptivo, a partir de los

**TABLA 2. FACTORES DE RIESGO MATERNOS Y RIESGO ESTIMADO DE MORTINATO**

	OR	[IC 95%]	PREVALENCIA (%)	PAR (%)
DPPNI:	18.90	[11.90 - 20.80]	1	15
Restricción de Crecimiento fetal:	3.90	[3.00 - 5.10]	10	23.3
Diabetes Preconcepcional:	2.90	[2.50 - 4.19]	5	3 -5
FIV-Embarazo Único	2.70	[1.60 - 4.70]	3.1	3.00
Mortinato previo:	2.60	[1.50 - 4.60]	0.5	0.8
HTA crónica:	2.58	[2.13 - 3.13]	10	7 -14
Edad > 40 años:	2.29	[1.54 - 3.41]	10	10
Obesidad Mórbida (IMC sobre 40):	2.08	[1.58 - 2.73]	5	5
Drogas Ilícitas:	1.91	[1.20 - 3.00]	2.4	2.1
Edad >35 años:	1.65	[1.61 - 1.71]	20	6-8
Obesidad (IMC 35-40)	1.63	[1.35 - 1.95]	20	10
Preeclampsia:	1.60	[1.10 - 2.20]	5.3	3.1
Tabaco (más de 10 cigarrillos/día)	1.36	[1.27 - 1.46]	10 - 20	4-7
Postérmino (>41 semanas):	1.30	[1.10 - 1.70]	0.9	0.3
Sobrepeso (IMC 30-35)	1.25	[1.09 - 1.38]	30	10

PAR: Población atribuible al riesgo DPPNI: Desprendimiento Placentario  
 RO: Razón de Oportunidad IC: Intervalo de Confianza  
 HTA: Hipertensión Arterial Modificado de Lancet 2011;377:1331-1340

datos consignados en la ficha clínica, analizó los casos de muerte fetal en el hospital Padre Hurtado entre 1999 y 2006. Se registró un total de 277 casos de muerte fetal intrauterina, lo que implica una incidencia levemente mayor que la nacional. De estos, un 34% eran embarazos de término y un 60% embarazos de 32 semanas o más. La etiología fue liderada por el origen placentario con un 40%, seguidas por el origen fetal, con un 26%. El origen materno explicó un 12% y un 20% se consideró inexplicada. La tendencia de los últimos años ha sido la reducción de los casos en embarazos de término y en el número de casos en que no se encuentra una causa de muerte. Sin embargo, estas aproximaciones están influenciadas por los aspectos antes mencionados respecto de la fidelidad y precisión de la información (1).

Es importante estandarizar tanto los pasos a seguir como los especialistas involucrados en la evaluación, con el objetivo de alcanzar una interpretación

**TABLA 3. MUERTE FETAL EN CHILE 1985-2010. CARACTERIZACIÓN CLÍNICA**

AÑO	N	FETAL (%)	PLACENTA (%)	MATERNA (%)	OTROS (%)	DESCONOCIDO (%)
1985	1522	30.0	41.0	15.6	13.0	-
1990	1789	35.0	39.5	15.0	9.8	-
1995	1244	40.0	42.5	10.5	7.2	-
2000	1116	40.3	40.0	11.5	0.9	7.2
2005	1841	39.0	27.9	19.8	0.9	12.9
2010	2166	43.7	26.2	19.5	0.3	10.2

Las categorías de muerte fetal han estado lideradas por las causas fetales y placentarias. Interesantemente a lo largo de los años estudiados se observa un aumento de las causas fetales y disminución proporcional de las placentarias. Al mismo tiempo en los últimos 10 años las patologías maternas adquieren mayor relevancia, llegando a casi el 20% de los casos.

Fuente: INE.

**TABLA 4. MORTALIDAD FETAL: CAUSAS FETALES CHILE 1985-2010**

DIAGNÓSTICO CLÍNICO (%)	1985	1990	1995	2000	2005	2010
Malformaciones Congénitas	26.6	23.8	24.5	30.2	24.6	19.4
Restricción del Crecimiento Fetal	3.3	2.9	3.4	5.8	1.6	2.3
Anomalías Cromosómicas	0.2	2.5	2.4	4.0	8.3	10.3
Asfixia Intra Parto	58.1	64.6	58.6	-	-	-
Infecciones	2.4	3.5	2.6	1.1	7.0	1.0
Hemorragia Feto-Materna	2.2	0.5	1.0	1.3	-	-
Hipoxia Intra Uterina	-	-	-	49.3	60.8	59.2
Otras	7.0	2.2	3.7	8.2	2.0	7.5

La principal causa de muerte fetal son los fenómenos hipóxicos que hasta 1998 estaban clasificados como asfixia. Desde entonces se prefiere hipoxia intrauterina. Ambas categorías son meramente descriptivas del evento final, aunque pueden deberse a distintas etiologías. Siguen las malformaciones y cromosomopatías. Estas últimas en aumento, probablemente por mejor diagnóstico. Llama la atención la ausencia de hemorragia feto materna en los últimos años, aunque es probable que se deba a un diagnóstico insuficiente.

Fuente: INE.

precisa de los resultados. Una vez realizado esto, el siguiente paso es asignar causalidad a un conjunto de hallazgos determinados.

### ESTUDIO ETIOLÓGICO

La aproximación etiológica debe incluir estudio materno, del feto y de la placenta, tanto clínico como de laboratorio. El análisis patológico de la placenta y feto junto con el cariograma son fundamentales. Los exámenes de laboratorio adicionales deben ser realizados de acuerdo a la situación clínica y fuertemente basados en la historia personal, familiar, examen clínico al ingreso y resultados de los estudios antes mencionados. Debe considerarse guardar muestras de líquido amniótico,

plasma materno y fetal junto con tejidos placentarios para realizar exámenes una vez que el estudio inicial esté completo. Un aspecto fundamental en la realización de estas evaluaciones es la obtención de los consentimientos para la evaluación fetal, que incluye la realización de una amniocentesis anteparto y de un estudio postparto del feto y de la placenta. Estos exámenes otorgarán casi un 70% de las veces una respuesta sobre de la causa del problema. Además son importantes para determinar el riesgo de recurrencia y establecer el manejo clínico en el siguiente embarazo (5).

**Estudio materno:** Se debe realizar una anamnesis personal, familiar y laboral detallada, que debe incluir la historia personal y familiar

del cónyuge. El examen físico debe ser completo y riguroso. Una vez obtenidos los consentimientos es importante realizar una amniocentesis (en ocasiones este examen no es factible de realizar) para poder tener un análisis citogenético preciso y con vitalidad celular. Aproximadamente un tercio de las veces el cariograma hecho a partir de tejido placentario obtenido postparto, no entrega información ya sea por falta de vitalidad y crecimiento celular o bien por infección del tejido. Respecto al estudio citogenético surge la interrogante en relación a la dificultad del sitio y la hora a la que ocurra el parto y la posibilidad de realizar este examen. El tejido trofoblástico puede permanecer 24 horas a 4°C en un frasco estéril antes de llegar al laboratorio. Sin embargo, el amnios (capa más interna de las membranas fetales de aspecto nacarado) puede lavarse con suero fisiológico y guardarse hasta siete días a 4°C, en un frasco estéril antes de llegar al laboratorio para su cultivo. Esto hace que prácticamente no hay un lugar en Chile en que la evaluación completa no pueda ser realizada. Debe realizarse el test para detección de hemorragias feto maternas antes del parto, con el objetivo de evitar que su resultado muestre anomalías atribuibles al proceso del parto. Es el momento de tomar una muestra de suero materno para exámenes posteriores, según sea el resultado de la evaluación fetal inmediata o posterior a los exámenes fetales. Posteriormente al parto se procede con el resto del análisis materno. Este se realiza en forma dirigida dependiendo del examen clínico materno y de los hallazgos específicos del feto y placenta: hipertensión arterial y relacionadas (precisar diagnóstico de preeclampsia y su severidad); enfermedad tiroidea (establecer grado de funcionalidad y presencia de anticuerpos anti-tiroideos). Si hay evidencia de diabetes materna/historia familiar u obesidad, debe precisarse el grado de control metabólico. Si hay sospecha de abuso de drogas es posible realizar

un tamizaje toxicológico. En caso de signos de enfermedad de tejido conectivo realizar un tamizaje materno con evaluación de la serología para enfermedades autoinmunes. En caso de que exista *hidrops* fetal, se debe realizar tamizaje de anticuerpos para isoimmunización materna, serología parvovirus B19, electroforesis hemoglobina y análisis del líquido amniótico para enfermedades metabólicas. Ante signos clínicos de infección, realizar una pesquisa materna de estreptococo rectal-vaginal junto con toma de cultivos superficiales del feto y placenta. Adicionalmente puede ser necesario un análisis del plasma para serología viral y análisis molecular de líquido amniótico previamente obtenido. Si hay historia personal de trombosis o familiar de trombofilias, una restricción severa del crecimiento fetal o trombosis placentaria, es necesario considerar un estudio de trombofilia congénita y/o adquirida. Realizar el estudio precoz de trombofilias adquiridas y diferido (al menos ocho semanas) de las congénitas. En casos de antecedente de trombosis venosa previa en la madre, hay que considerar el empleo de terapia anti-trombótica en el período postparto (tabla 5).

**Estudio fetal:** Se debe realizar un examen físico macroscópico detallado por un neonatólogo, patólogo o genetista, incluyendo fotografías y radiografías de cuerpo entero. Siempre se debe solicitar una autopsia, con autorización de los padres. En caso de negativa, puede sugerirse una autopsia parcializada (exceptuar el cráneo) o resonancia magnética fetal con biopsias dirigidas. Si se observan anomalías fetales, una radiografía simple es de utilidad. Es relevante explicar al radiólogo el objetivo de la evaluación puesto que en casos de anomalías cráneo faciales o de extremidades puede ser necesario realizar tomas especiales desde diferentes orientaciones (tabla 5 y 6).

**TABLA 5. ALTERNATIVAS A UNA AUTOPSIA COMPLETA: BENEFICIOS Y LIMITACIONES**

EXAMEN	BENEFICIOS Y LIMITACIONES
<ul style="list-style-type: none"> <li>Examen placentario macroscópico y microscópico y examen fetal externo por patólogo especialista (incluye mediciones, Radiografías y fotos)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Permite identificar síndromes, anomalías congénitas, displasias esqueléticas, tiempo de muerte y anomalías del crecimiento. Detecta infecciones placentarias, lesiones vasculares y patología del cordón</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Examen fetal externo e interno por patólogo especialista sin extraer órganos y sin examinar el cerebro</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Permite entregar el cuerpo a la familia con todos los órganos. Puede omitirse patología del SNC. Permite detectar anomalías internas y rol de la infección fetal</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Autopsia respetando el Encéfalo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Beneficios de autopsia completa omitiendo patología del SNC</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Resonancia Nuclear Magnética (con o sin biopsia dirigida)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Buena para identificar patología del SNC. Puede omitir otras anomalías especialmente cardíacas. Infección no detectable excepto con biopsia con aguja</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ultrasonido</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Puede evaluarse encéfalo, riñones y abdomen. No tan buena como resonancia para el SNC</li> </ul>

SNC: Sistema Nervioso Central.

**TABLA 6. MUERTE FETAL ANTEPARTO: EVALUACIÓN MATERNO FETAL-PLACENTARIA**

EVALUACIÓN BÁSICA ANTEPARTO	
Historia obstétrica y exámenes indispensables:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamnesis personal y familiar presente y pasada, de ambos cónyuges</li> <li>• Consentimientos autopsia-estudio placentario y análisis citogenético</li> <li>• Amniocentesis para cariograma/guardar líquido amniótico futuros análisis</li> <li>• Test hemorragia feto-materna y toma suero materno para estudio posterior selectivo</li> </ul>
EVALUACIÓN BÁSICA AL PARTO	
Placenta y feto para estudio anatomopatológico:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enviar siempre placenta a estudio anátomo patológico</li> <li>• Si no hubo consentimiento estudio fetal               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sospecha anomalías (anteparto-postparto) SNC: RNM fetal</li> <li>- Sospecha anomalías (anteparto-postparto) no SNC: Rx fetal</li> <li>- Discutir autopsia selectiva</li> </ul> </li> </ul>
EVALUACIÓN BÁSICA POSTPARTO	
Investigación materno fetal selectiva según síntomas y signos de enfermedad materna	
Hipertensión y relacionadas:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Precisar proteinuria, uricemia, creatinina y compromiso hematológico</li> </ul>
Enfermedad tiroidea:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TSH-T4 libre-anticuerpos anti-tiroideos</li> </ul>
Diabetes materna/historia familiar u obesidad:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemoglobina glicosilada, test de tolerancia glucosa</li> </ul>
Sospecha abuso drogas:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tamizaje toxicológico</li> </ul>
Signos enfermedad tejido conectivo:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Serología materna enfermedades autoinmunes</li> </ul>
Hidrops fetal:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tamizaje anticuerpos isoimmunización, serología parvovirus B19, electroforesis hemoglobina, análisis líquido amniótico enfermedades metabólicas</li> </ul>
Signos clínicos Infección: (Materna, Fetal o Placentaria)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pesquisa materna estreptococo rectal, cultivo superficial fetal y placentario</li> <li>• Análisis plasma serología viral y análisis molecular líquido amniótico</li> <li>• Estudio molecular placenta</li> </ul>
Evaluación de Trombofilia:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si hay historia familiar trombofilias o personal de trombosis o trombosis placentaria importante, restricción de crecimiento fetal severo o desprendimiento placentario, considerar estudio trombofilias congénitas y adquiridas en la madre</li> <li>• Estudio precoz de trombofilias adquiridas y diferido (8 sem) de las congénitas</li> <li>• En casos seleccionados evaluar examen al padre</li> </ul>

*El estudio materno fetal ante la ocurrencia de la muerte fetal será la piedra angular para llegar al diagnóstico etiológico y así conocer la probabilidad de recurrencia y la forma de disminuir el riesgo en un próximo embarazo. Será importante enfatizar su utilidad ante los padres que en primera instancia, bajo el compromiso emocional, podrían rechazar cualquier estudio. El estudio materno y placentario no debiera generar resistencia. En caso de la autopsia debe recomendarse, aunque en caso de negativa podrá sugerirse estudios alternativos como resonancia, radiografías, ecografía o biopsias selectivas.*

**Estudio de placenta y cordón umbilical:** Se encuentran hallazgos placentarios en un alto porcentaje de pacientes. Por este motivo el estudio macroscópico y microscópico son relevantes (6). Es importante que al finalizar el estudio se evalúe cuidadosa y metódicamente toda la información, para establecer

un posible mecanismo causal. La clave es que la etiología definirá el riesgo de recurrencia, el cual puede ser variable. En ausencia de diagnóstico etiológico el riesgo empírico es de alrededor de un 3%. Este enfrentamiento queda esquematizado en la tabla 7 (6,7).

**TABLA 7. MANEJO DEL EMBARAZO SIGUIENTE DESPUÉS DE UNA MUERTE FETAL****A.- CONSULTA PRECONCEPCIONAL O PRENATAL INICIAL POST EVENTO ADVERSO**

- Detallada historia médica y obstétrica personal y familiar-incluye cónyuge
- Evaluación detallada del mortinato anterior
- Determinación del riesgo de recurrencia
- Suspender tabaco, alcohol, drogas
- Bajar de peso en mujeres obesas (sólo preconcepcional)
- Consejo genético si procede
- Caso a caso: Exs de diabetes, trombofilias, patologías inmunológicas
- Determinación suplementos necesarios
- Manejo específico de condiciones crónicas maternas si procede
- Evaluación consolidación del duelo (considerar apoyo psicológico si es necesario)

**B.- DURANTE EL EMBARAZO****Primer Trimestre:**

- Determinación precisa de edad gestacional
- Evaluación completa de riesgo 11-14 semanas (ecografía, Doppler, bioquímica)
- Manejo específico de condiciones maternas si procede (Ej: HTA, DM, LES, Epilepsia, entre otros)
- Manejo emocional

**Segundo Trimestre:**

- Ultrasonido 22-24 semanas con evaluación estructural fetal y circulación materno fetal. Medición de Cérvix uterino
- Manejo específico de condiciones crónicas maternas si procede
- Considerar ultrasonido con Doppler umbilical a partir de 26-28 semanas (si existen condiciones crónicas maternas o alto riesgo de muerte fetal en evaluación 11-14 semanas)

**Tercer Trimestre:**

- Ultrasonido para detectar restricción de crecimiento fetal desde las 28 semanas
- Monitoreo de movimientos fetales a partir de la semana 28
- Evaluación del estado fetal anteparto desde la semana 32 o 2 semanas antes de muerte anterior lo que sea más precoz (Doppler umbilical y perfil biofísico fetal)
- Manejo específico de condiciones crónicas maternas si procede

**C.- PARTO**

- Inducción en semana 39 semanas antes sólo con madurez pulmonar comprobada
- Si Doppler umbilical alterado o PBF menor a 6/8 administrar corticoides para madurez pulmonar fetal hasta 34 semanas e interrumpir el embarazo

**D.- POSTPARTO**

- Evaluación selectiva de Recién Nacido según causa de mortinato anterior

HTA: Hipertensión Arterial. DM: Diabetes Mellitus. LES: Lupus Eritematoso Sistémico.

**RESOLUCIÓN DEL PARTO**

La edad gestacional es, posiblemente, la variable más relevante al decidir el momento y la forma de resolución del parto en estas pacientes. Si bien es comprensible el deseo materno de resolverlo prontamente, en general no es una situación de emergencia. En el segundo trimestre la dilatación y evacuación es posible pero limita el estudio fetal posterior. La manera

más aceptada y difundida es la inducción del trabajo de parto. Antes de las 28 semanas, el empleo de Misoprostol en dosis de 200 a 400 mcg cada 4 a 6 horas por vía vaginal y ocitocina i/v son opciones aceptables. Luego de las 28 semanas se puede seguir el protocolo de inducción de parto convencional. La operación cesárea debe reservarse para las situaciones de morbilidad materna que contraindiquen un parto vaginal.

En condiciones de cesárea anterior antes de las 24 semanas puede utilizarse Misoprostol. Entre las 24 y 28 semanas no hay evidencia para respaldar su uso en forma segura. Luego de las 28 semanas en presencia de malas condiciones obstétricas puede además utilizarse una sonda *folley* como método adicional para generar cambios cervicales. La evidencia indica que existe una tasa de rotura uterina semejante a la de un trabajo de parto espontáneo y por lo tanto, puede realizarse una prueba de trabajo de parto. Si hay una cicatriz corporal el manejo debe ser individualizado ante la falta de evidencia respecto del manejo óptimo (8).

### EL SIGUIENTE EMBARAZO. INTERVENCIONES PARA REDUCIR LA FRECUENCIA DE MUERTE FETAL

Lo primero a considerar es que la población más vulnerable en términos socioeconómicos y culturales, tiene una mayor frecuencia de esta condición por lo que, para conseguir una reducción significativa debe existir un mayor y mejor acceso al cuidado médico general y reproductivo. Adicionalmente, un objetivo importante es influenciar los factores de riesgo biológico más potentes y ampliamente difundidos. Entre ellos el consejo preconcepcional en poblaciones médicamente en riesgo (diabetes, epilepsia, hipotiroidismo) y la reducción de:

- a. El peso corporal preconcepcional
- b. La frecuencia de tabaquismo
- c. La ingesta de alcohol, drogas ilícitas
- d. La maternidad sobre los 35 años, en especial sobre los 40 años

En relación a los factores propios del embarazo debe considerarse:

1. La correcta verificación de la edad gestacional (examen médico precoz y un ultrasonido obstétrico entre las 11 y 14 semanas)
2. Un correcto empleo de técnicas de fertilización asistida con disminución en la frecuencia de embarazo múltiple
3. Realizar tamizaje de detección de riesgo de insuficiencia placentaria, restricción de crecimiento fetal e hipertensión arterial, detección del subgrupo de pacientes en riesgo de parto prematuro e infección
4. Evitar el embarazo prolongado resolviendo los partos a las 41 semanas de edad gestacional.

Adicionalmente, desde un punto de vista de salud pública es necesario reforzar las auditorías perinatales y la investigación cuidadosa de los casos de muerte fetal en los servicios de salud (1,4,9).

### Evaluación preconcepcional

Desde un punto de vista general, el riesgo de recurrencia va a ser distinto según la causa sin embargo, el riesgo global se estima que aumenta alrededor de dos veces. Por lo tanto, existe una alta probabilidad de que el evento no se repita, lo que puede tranquilizar a los padres. Las pacientes deben ser referidas a un nivel de atención especializado. El manejo se inicia tratando adecuadamente las condiciones maternas de riesgo, incluso en forma preconcepcional (tabla 7) (1,4,9).

### Embarazo

La monitorización del embarazo se hará desde el inicio de la gestación. Entre las 11 y 14 semanas va a ser importante determinar el riesgo de aneuploidías y ofrecer eventualmente el estudio genético a las pacientes que resulten de riesgo elevado. La evaluación debe incluir la determinación de fracción libre de  $\beta$ hCG y de PAPP A y el ultrasonido Doppler, de las arterias uterinas. Estudios prospectivos de gran tamaño muestran una Razón de Oportunidad (RO) de entre 2 y 3 para muerte fetal, tanto con niveles de  $\beta$ hCG como PAPP A bajo 2 múltiplos de la media en fetos euploides. Por su parte, una translucencia nucal sobre percentil 95 implica una RO de entre 2 y 2.6 para muerte fetal en fetos euploides. Lo mismo se ha mostrado para onda A reversa en ducto venoso. Por lo tanto, a pesar de que para el tamizaje de aneuploidías cada vez aparece como más promisorio la determinación de riesgo con ADN fetal libre en sangre materna, el ultrasonido y la bioquímica seguirán teniendo un rol para seleccionar fetos con alto riesgo de muerte fetal y restricción de crecimiento, entre otros (1).

El ultrasonido Doppler de arterias uterinas debe repetirse entre 20 y 24 semanas. Es importante recordar que si es normal, el riesgo de restricción de crecimiento fetal y preeclampsia antes de las 34 semanas será extremadamente bajo.

Se recomienda seguir con curva de crecimiento fetal y Doppler umbilical a las 28 y 32 semanas. Desde las 32 semanas o una semana previo del episodio de muerte fetal en adelante, se recomienda perfil biofísico y Doppler umbilical en forma seriada semanal (1,10).

El momento de la interrupción no debiera ser más allá de la 38-39 semana sin embargo, desde las semanas 34 a 35 el riesgo de la prematuridad, comparado con la posibilidad de repetir el evento, deben ser sopesados y ante la sospecha razonable de deterioro de la unidad fetoplacentaria está indicada la interrupción.

En esta metódica sugerida, el estudio ecográfico fetal será central para:

1. Pesquisar malformaciones y síndromes genéticos fetales
2. Evaluar la placentación inadecuada y por lo tanto, el riesgo de restricción de crecimiento fetal, el desprendimiento placentario, preeclampsia severa y otras patologías placentarias
3. Evaluar el crecimiento fetal y el bienestar fetal en términos de oxigenación

De las muertes fetales que quedan sin diagnóstico etiológico aún con estudio exhaustivo, un porcentaje importante de ellos (52% según estudio retrospectivo noruego publicado en 2004) corresponde a restricciones de crecimiento no diagnosticadas con curvas poblacionales y sí con curvas customizadas. Estas curvas son hechas computacionalmente, considerando el origen étnico, talla y peso de los padres. Por esta razón, la búsqueda y detección de fetos con crecimiento restringido es un punto central de la estrategia para evitar la recurrencia. La ecografía deberá realizarse a las 28 y 32 semanas para determinar peso fetal y curva de crecimiento. En mujeres obesas se deberá tener especial cuidado, ya que la ultrasonografía es técnicamente más difícil

y considerando el peso materno, si no existen curvas customizadas, podría haber fetos creciendo sobre el percentil 10 y que sin embargo, están cursando con restricción de crecimiento. En estos casos la caída en percentil de crecimiento deberá considerarse como alerta, por lo que el seguimiento estricto con Doppler materno y fetal es prioritario.

La base de datos *Cochrane* de 2009 evaluó la eficacia de estos exámenes para disminuir el riesgo de muerte fetal. En términos generales existen pocos estudios bien diseñados, controlados, para determinar cuál es el mejor método para disminuir la mortalidad fetal. La mayoría de estas pruebas tienen buena sensibilidad para determinar fetos en riesgo pero a expensas de una alta tasa de falsos positivos, lo que lleva a intervenciones innecesarias. En países desarrollados el empleo universal del monitoreo fetal anteparto e intraparto ha disminuido la mortalidad fetal pero a expensas de un aumento del porcentaje de cesáreas. La velocimetría Doppler de arteria umbilical es hoy en día el mejor predictor de mortalidad fetal, especialmente en fetos con restricción de crecimiento y por lo tanto, tendrá un rol central en el manejo. Asimismo, trabajos recientes han mostrado utilidad de la relación cerebro-placentaria para detectar fetos en riesgo aún antes de alterarse el Doppler de arteria umbilical. Esta relación o la dilatación en arteria cerebral media podrían ser considerados en un futuro cercano (1,11).

## CONCLUSIONES

**1.** La muerte fetal intrauterina ocurre en Chile, así como en países desarrollados, en una frecuencia aproximada de 5 por 1.000 nacidos vivos. Las causas por grupo son lideradas por las causas fetales y placentarias, quedando un porcentaje importante sin diagnóstico

etiológico (20 a 40%). Un 10% de las veces hay patologías maternas crónicas, congénitas o infecciosas vinculadas a la muerte fetal [Evidencia IIa Nivel B].

**2.** Es fundamental enfatizar a los padres sobre la importancia del estudio completo placentario y fetal, es decir, autopsia fetal, estudio histopatológico placentario y evaluación citogenética del líquido amniótico, ya que en forma combinada estos exámenes pueden mostrar la causa de muerte en un 70 y un 75% de los casos [Evidencia IIb Nivel B].

**3.** El vaciamiento uterino debe propiciarse por vía vaginal con el uso de Misoprostol, salvo indicación absoluta de cesárea. En caso de una cesárea anterior, puede usarse Misoprostol hasta la semana 24. En edades gestacionales mayores, preferir métodos mecánicos como dilatación con sonda Foley [Evidencia IIb Nivel B].

**4.** El porcentaje de recurrencia y el manejo en futuros embarazos dependerá fuertemente de la causa etiológica [Evidencia III Nivel C].

**5.** En siguiente embarazo será primordial el manejo de patologías maternas crónicas y factores de riesgo presentes en la madre en forma pre-concepcional [Evidencia IIb Nivel B].

**6.** La evaluación de la estructura fetal y funcionalidad placentaria con ultrasonido y Doppler umbilical, es un aspecto central del control médico durante los siguientes embarazos. La interrupción del embarazo estará indicada a las 38-39 semanas o en caso de sospecha de deterioro fetal progresivo [Evidencia IIb Nivel B].

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Germain A, Pons A. Muerte Fetal en "Alto Riesgo Obstétrico" 2<sup>da</sup> Edición. Ediciones Universidad Católica 2013: 236-252.
2. Froen JF, Cacciatore J, et al. Stillbirth: Why they matter. *Lancet* 2011;377(9774):1353-66.
3. Herring A, Reddy U. Recurrence risk of stillbirth in the second pregnancy. *BJOG* 2010;117:1173-1174.
4. Flenady V, Koopmans L, et al. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2011, 377; (9774) 1331-1340.
5. Vergagni P, Cozzolino S, et al. Identifying the causes of stillbirth: A comparison of four classification systems. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 319.e1-319.e4.
6. Korteweg FJ et al. Evaluation of 1025 fetal deaths: proposed diagnostic workup. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206: 53.e1-12.
7. Silver R et al. Causes of death among stillbirth. *JAMA* 2011; 306(22): 2459-68
8. ACOG Practice Bulletin No. 102: management of stillbirth. *Obstet Gynecol.* 2009;113(3):748-761.
9. Haws R, Yawar M, Soomro T, et al. Reducing stillbirth: Screening and monitoring during pregnancy and labor. *BMC Pregnancy and childbirth* 2009; 9 (Suppl 1) : S5.
10. Smith G, Yu C, et al. Maternal Uterine Artery Doppler Flow Velocimetry and the Risk of Stillbirth. *Obstet Gynecol* 2007;109:144-51.
11. Silver et al. Work-up of stillbirth: a review of the evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196: 433-444.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

# PROBLEMAS MÉDICOS HABITUALES RELACIONADOS CON LA PACIENTE EMBARAZADA

## FRECUENT MEDICAL DISEASES DURING PREGNANCY

DRA. LORENA QUIROZ V., DR. JORGE ANDRÉS ROBERT S. (1)

1. Unidad de Medicina Materno Fetal. Departamento de Ginecología y Obstetricia. Clínica Las Condes.

Email: lquiroz@clc.cl

### RESUMEN

*Problemas médicos como enfermedades del tiroides, deficiencia de vitamina D, anemia, infecciones del tracto urinario e insulino resistencia entre otros, pueden complicar el embarazo. Dado las molestias propias de la gestación, muchas de estas patologías no son diagnosticadas ni tratadas, aumentando la morbilidad materna y fetal. Algunas de estas enfermedades tienen diferentes criterios diagnósticos comparados con la mujer no embarazada. Se revisan los criterios diagnósticos y tratamientos de los problemas médicos más frecuentes en el embarazo.*

*Palabras clave: Embarazo, hipotiroidismo, deficiencia de vitamina D, anemia del embarazo.*

### SUMMARY

*Medical problems such as thyroid disease, vitamin D deficiency, anemia, low tract urinary infection and insulin resistance, may complicate pregnancy. Due to various pregnancy related symptoms, many of these diseases are not diagnosed and treated, increasing maternal and fetal morbidity. Some of these diseases have different diagnostic criteria compared to non pregnant women. In this article we review diagnosis and treatment criteria of these common pregnancy associated medical problems.*

*Key words: Pregnancy, thyroid dysfunction pregnancy, vitamin D deficiency, anemia pregnancy.*

### 1. HIPOTIROIDISMO

Las patologías de la glándula tiroides corresponden a la segunda endocrinopatía más frecuente, después de la diabetes *mellitus*, en las mujeres que se encuentran en edad reproductiva. Dentro de éstas, el hipotiroidismo es la de mayor prevalencia, siendo importante su diagnóstico, incluso antes de la presencia síntomas. Existe una estrecha relación entre la función tiroidea materna y fetal por lo cual, los efectos adversos del hipotiroidismo pueden afectar también al feto (1) el cual requiere para su desarrollo de las hormonas tiroideas, siendo en el primer trimestre totalmente dependiente de la tiroxina materna. En la segunda mitad del embarazo, cuando el feto comienza a producir su propia tiroxina, esta producción depende de los niveles e ingesta del yodo materno (2).

En forma fisiológica, durante el embarazo disminuye la hormona estimulante del tiroides (TSH), aumenta la tiroxina (T4) y la triiodotironina (T3), la fracción libre de T4 (T4 libre) y el índice de T4 libre no cambia y disminuye la recaptación de T3. Esto es secundario al efecto de los estrógenos, los cuales estimulan la producción hepática de la proteína transportadora de tiroxina (TBG) y disminuyen su *clearance* hepático, con lo cual aumenta su vida media. Además la subunidad alfa de gonadotropina coriónica humana tiene una reacción cruzada con los receptores de TSH (actividad tirotrópica similar), estimulando la producción de tiroxina por la glándula tiroides con una disminución secundaria de la TSH. En un 20-50% aumenta el volumen de distribución de las hormonas tiroideas, aumenta el metabolismo y el transporte placentario de T4 materna (ya en las primeras cuatro semanas, los requerimientos de hormonas tiroideas aumentan en un 20-40%), se incrementa el volumen de la glándula tiroidea y aumenta la depuración del yodo (1,2). Los valores normales de las hormonas tiroideas se describen en la tabla 1 (1,3,4).

**TABLA 1. VALORES NORMALES DE HORMONAS TIROIDEAS SEGÚN EL TRIMESTRE DEL EMBARAZO**

	NO EMBARAZADA	1° TRIMESTRE	2° TRIMESTRE	3° TRIMESTRE
TSH (mUI/mL)	0.3-4.3	0.1-2.5	0.2-3.0	0.3-3.0
T4L (ng/dL)	0.8-1.7	0.8-1.2	0.6-1.0	0.5-0.8
T4 (mcg/dL)	5.4-11.7	6.5-10.1	7.5-10.3	6.3-9.7
T3L (pg/dL)	2.4-4.2	4.1-4.4	4.0-4.2	-
T3 (ng/dL)	77-135	97-149	117-169	123-162

Las sociedades de endocrinología recomiendan realizar la medición de TSH en las mujeres embarazadas con mayor riesgo de patología tiroidea, es decir, aquellas que se encuentran en tratamiento, las que tienen antecedentes de historia familiar de enfermedad tiroidea autoinmune o historia personal de enfermedad autoinmune, radiación a nivel cervical, disfunción tiroidea postparto, hijo previo con patología tiroidea o diabetes *mellitus* tipo 1 (3,4). A su vez, diferentes estudios han estimado que al no realizar un tamizaje universal, se deja sin diagnosticar hasta un 30% de los hipotiroidismos subclínicos (1).

En las pacientes con hipotiroidismo previo al embarazo, se debe recomendar estar en estado eutiroideo, dado el mayor riesgo de infertilidad y de aborto. Una vez confirmado el embarazo, se deben controlar los niveles de TSH y T4 libre y ajustar la dosis de levotiroxina, según los niveles de TSH (tabla 2) (1).

La incidencia de hipotiroidismo durante el embarazo, definido como aumento de TSH ( $> p$  97.5) y disminución de T4L ( $< p$  2.5) o TSH  $> 10$  mUI/L independiente de T4L, se estima en 0.3 a 0.5%. El hipotiroidismo subclínico, el cual se presenta en pacientes asintomáticas con TSH elevada (2.5 a 10 mUI/L) y T4L normal, tiene una incidencia entre 2 y 3% (1,2).

Adicionalmente se ha visto que el 50-60% de las pacientes con hipotiroidismo subclínico presentan evidencias de enfermedad autoinmune (anticuerpos anti peroxidasa (TPO) o anti tiroglobulina) (2). Las causas de hipotiroidismo son: deficiencia de yodo (OMS recomienda

una ingesta diaria 250 microgramo/día), tiroiditis autoinmune de Hashimoto e hipotiroidismo iatrogénico secundario al tratamiento de hipertiroidismo (propiltiuracilo y l 131) (1).

Muchos de los síntomas del hipotiroidismo son similares a los propios del embarazo. El cansancio, el aumento de peso, la disminución de la capacidad para realizar ejercicios y la constipación son frecuentes, así como la caída del pelo, piel seca y bradicardia (1).

En el embarazo el hipotiroidismo clínico y subclínico, se pueden asociar a aborto, anemia, deficiencias neurocognitivas fetales, hipertensión gestacional y preeclampsia, bajo peso de nacimiento, desprendimiento de placenta normoinsera, parto prematuro y aumento de la morbilidad y mortalidad perinatal (1).

La levotiroxina es el principal tratamiento y la readecuación en las dosis se basa en los niveles de TSH (tabla 2). Los niveles de TSH deben ser medidos cada cuatro a seis semanas, hasta las 20 semanas y luego controlar a las 24-28 semanas y a las 32-34 semanas. Los niveles de TSH se deben mantener entre 0.5 y 2.5 mUI/L. En el postparto, la dosis debe disminuir a la dosis pre embarazo por cuatro semanas y de acuerdo a los niveles de TSH medidos a las 4-6 semanas postparto. La dosis de inicio de tratamiento, generalmente es de 1.0 a 2.0 microgramos/kg/día (1,2).

#### DEFICIENCIA DE VITAMINA D

La vitamina D, es un micronutriente esencial que se sintetiza en la piel a nivel subcutáneo después de la exposición a radiación ultravioleta B y que se metaboliza en el riñón e hígado (5).

La vitamina D es esencial para la homeostasis del calcio, así como en la fosforilación y la mineralización ósea mediante una vía genómica y otra no genómica. Sin embargo, sus receptores nucleares se distribuyen en diversos tejidos, con una serie de acciones pleotrópicas, incluyendo el metabolismo de la glucosa. Sus acciones no clásicas incluyen el sistema inmune adaptativo e innato, células beta pancreáticas, corazón, sistema cardiovascular, cerebro y tejidos reproductivos. De este modo, la deficiencia de vitamina D puede estar asociada con un mayor riesgo de hipertensión y de enfermedad cardiovascular.

**TABLA 2. AJUSTE DE DOSIS DE LEVOTIROXINA EN BASE AL NIVEL DE TSH**

TSH MUI/L	INCREMENTO DE LEVOTIROXINA MCG/DÍA
5 a 9.9	25-50
10 a 20	50-75
$> 20$	75-100

La forma biológicamente activa es la 1,25-dihidroxi vitamina D. La 25 hidroxil vitamina D, es la forma circulante primaria y es el mejor indicador del estado de vitamina D. Se considera deficiencia de vitamina D un nivel de 25 OH vitamina D <20 ng/mL e insuficiencia de vitamina D un nivel de 25 OH vitamina D <30 ng/mL (5).

Determinantes de los niveles plasmáticos de vitamina D son la pigmentación de la piel, la exposición al sol, la adiposidad y la dieta. Los obesos tienen una respuesta menor a la radiación UVB (57% menor conversión de 7-dihidrocolesterol a vitamina D<sub>3</sub>). Los receptores de vitamina D en el tejido adiposo disminuyen su disponibilidad a los tejidos blancos. La actividad física contribuye a la exposición solar y a la disminución de la adiposidad (5).

Existen discrepancias para definir en el embarazo la deficiencia de vitamina D de acuerdo a la concentración de 25 OH vitamina D en <10 o <30 ng/mL o <25 o <35 nmol/L. Diferentes estudios muestran que el 70-80% de las mujeres embarazadas tienen distintos grados de deficiencia de vitamina D. Otros describen hasta un 5-33% de deficiencia de 25 OH vitamina D según la etnia (5).

En el embarazo, la placenta es el principal activador extrarrenal de vitamina D y a su vez tiene receptores de vitamina D, los cuales tendrían un rol en la implantación embrionaria y en la función placentaria, dado sus efectos angiogénicos, inmuno moduladores y antiinflamatorios.

Se ha visto que las pacientes que desarrollan diabetes gestacional tienen niveles de 25 OH vitamina D un 20% más bajo. También se ha visto que tiene una fuerte correlación positiva el déficit de vitamina D con el grado de insulino resistencia. Incluso, estudios realizados en etapas iniciales del embarazo, han determinado que por cada 5 ng/mL de disminución de 25 OH vitamina D, aumenta 1.29 veces el riesgo de desarrollar diabetes gestacional (5).

Un estudio randomizado de suplementación de vitamina D en el embarazo, administrada en dosis altas y por vía endovenosa en pacientes con diabetes gestacional, se evidenció una mejoría en la sensibilidad a la insulina en estas pacientes (6).

El mecanismo de acción en estas pacientes de la vitamina D, es mediante la regulación del calcio extracelular y del citosol, la cual es fundamental para la respuesta de todos los tejidos a la insulina. Además promueve la expresión y actividad de los receptores de insulina, produce un *up-regulation* de los genes transportadores de glucosa relacionados a la insulina y aumenta la oxidación de la glucosa. Adicionalmente su deficiencia induce una mayor secreción de hormona paratiroidea, la cual reduce la sensibilidad a la insulina en adultos sanos (5).

La suplementación en altas dosis en pacientes con diabetes gestacional, también ha evidenciado efectos beneficiosos en los niveles de glicemia, insulina, colesterol total y LDL.

Respecto a su asociación con preeclampsia, los resultados son controversiales. Varios estudios observacionales han asociado el riesgo de tener niños pequeños para la edad gestacional en población general, probablemente por su acción en el metabolismo del calcio y crecimiento óseo o alterando la función placentaria. En poblaciones de alto riesgo de desarrollar preeclampsia, se observa una asociación de los niveles de vitamina D en el segundo trimestre con mujeres blancas y no obesas (7). Actualmente, también se encuentra en evaluación la asociación entre el déficit de vitamina D y parto prematuro por tener acciones en la inflamación, inmuno modulación y transcripción de genes involucrados en la función placentaria, que son parte de la patogénesis del parto prematuro. Se ha encontrado asociación con fenómenos inflamatorios, sin evidencia de patología placentaria en pacientes con bajos niveles de vitamina D en el segundo trimestre y parto prematuro antes de las 35 semanas en mujeres de raza no blanca, pudiendo tener la vitamina D un rol en la prevención de algún subtipo de parto prematuro (8).

También se encuentra en estudio la asociación de la deficiencia de vitamina D con aborto recurrente, anemia, patologías alérgicas, depresión postparto y cesárea (9,10).

En 2011 el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG), recomendó el tamizaje de rutina de los niveles de 25 OH vitamina D en el embarazo y la suplementación con vitamina D (1000-2000 UI/día en mujeres con alto riesgo de déficit de vitamina D) (11). En cambio la Sociedad de Endocrinología y Metabolismo, recomendó tamizaje a todas las mujeres durante el embarazo y la lactancia (12).

### 3. ANEMIA

La anemia es frecuente durante el embarazo y es causa de morbimortalidad materna y fetal. Por la entrega subóptima de oxígeno y nutrientes a los tejidos de la madre, placenta y feto (13,14).

La OMS la define como Hb < 11 g/dL o un Hcto < 33%, en cualquier trimestre del embarazo y CDC como la presencia en el primer y tercer trimestre Hb < 11 g/dL o un Hcto < 33% y en el segundo trimestre Hb < 10.5 g/dL o un Hcto < 32% (13).

Afecta casi al 50% de todas las mujeres embarazadas en el mundo; principalmente a mujeres de bajo nivel socioeconómico (52% mujeres en países subdesarrollados; 20% en países industrializados; y 40% en América Latina). Además el riesgo aumenta con la progresión del embarazo (8, 12 y 34% en cada trimestre respectivamente) (13).

Durante el embarazo los requerimientos son aproximadamente de 1.190 mg, desde la concepción hasta el parto (tabla 3) (13).

La OMS recomienda complementación férrica para todas las embarazadas, sobre todo durante la segunda mitad del embarazo, sin importar el estado basal de la hemoglobina de 6 a 7 mg/24 hrs por 20 semanas o 10 mg/24 hrs por 6 a 8 semanas (13).

**TABLA 3. DISTRIBUCIÓN DE LOS REQUERIMIENTOS DE HIERRO EN EL EMBARAZO**

Transferencia del feto a la placenta	300 mg
Pérdidas por excreción	200 mg
Aumento de la masa eritrocitaria materna	500 mg

Durante el embarazo se producen varios cambios fisiológicos y hemodinámicos, que influyen en el desarrollo de la anemia dilucional propia del embarazo, como (13):

- Disminución progresiva de niveles de Hb, con un nadir de 10.5 g/dl entre las 27 y 30 semanas
- Niveles séricos de Ferritina comienzan a disminuir al inicio del tercer trimestre y aumenta el mes previo al parto secundario a una respuesta de fase aguda. Nadir de aproximadamente 15 g/uL entre las 35 y 38 semanas
- Volumen corpuscular medio puede disminuir en el tercer trimestre
- Niveles séricos de Eritropoyetina aumentan en forma constante durante el primer y segundo trimestre, más que en el tercero
- Niveles maternos de Hcpidina disminuyen al término del embarazo para facilitar la transferencia de hierro y su uso
- Aumento del volumen plasmático las primeras seis semanas de gestación y aumenta en un 50% desde la 6ª a 34-36ª semana
- Disminución del número de glóbulos rojos las primeras 12 semanas, con incremento del 20 a 30% desde la 12ª semana al tercer trimestre
- Volumen plasmático y número de glóbulos rojos disminuyen el mes final del embarazo y vuelven a valores pre-embarazo por la semana 6 a 8ª postparto

El diagnóstico se realiza mediante la sospecha clínica por: astenia, adinamia, palidez de piel y mucosas, taquicardia y/o taquipnea. El diagnóstico de certeza es el hemograma (13).

**Anemia por Deficiencia de Hierro (13):** Se caracteriza por ser una anemia con hipocromía, microcitosis y anisocitosis. Es la causa más frecuente de anemia en el embarazo y se manifiesta principalmente en el tercer trimestre.

Factores de riesgo son: Pobre ingesta nutricional, alteraciones en la absorción (cirugía bariátrica, antiácidos y deficiencia de micronutrientes como vitamina A, vitamina C, Zinc y Cobre).

Sus manifestaciones clínicas son: Fatiga, palidez, taquicardia, disnea, pobre tolerancia al ejercicio y realización de trabajo en forma subóptima. Depresión postparto, interacción pobre materna/infante, daño en la lactancia, bajo peso nacimiento, parto prematuro, restricción de crecimiento intrauterino y aumento de la mortalidad fetal y neonatal.

Diagnóstico de certeza: Anemia (Hb<10.5-11 g/dL o un Hcto<32-33%) asociado a ferritina baja (<15-20 ug/L). Si ferritina es normal o

elevada, se hace el diagnóstico al presentar hipocromía, microcitosis o disminución del volumen corpuscular medio. Aumento de la concentración del receptor soluble de transferrina.

La forma de prevenirla, es mediante la suplementación oral de hierro desde el comienzo de la gestación hasta tres meses postparto (30 mg/d (CDC) o 60 mg/d (OMS).

El tratamiento depende del grado de anemia:

- **Anemia leve** (Hb 9 a 10.5g/dl): 160 -200 mg hierro elemental/ día vía oral (aumento 1 g/dL de Hb en días)
- **Anemia moderada a severa** (Hb<9 g/dL) en segundo o tercer trimestre, intolerancia oral o respuesta inapropiada a hierro oral: Hierro parenteral
- **Hierro parenteral + Eritropoyetina humana recombinante:** alternativa embarazadas refractarias a hierro oral

**Anemia por Deficiencia de Folato y Cobalamina (13):** Es la anemia causada por niveles de Folatos <2.5-3 ng/mL, Vitamina B12 <160-200 pg/ml.

Su importancia está dada porque el crecimiento fetal depende de ambos por participar en la síntesis de tetrahidrofolato, componente integral del DNA y maduración nuclear.

Factores de riesgo son: Baja ingesta o malabsorción intestinal (yeyuno) para folatos y malabsorción intestinal (ileon), resección ileal, parásitos intestinales, gastritis atrófica, antihistamínicos e inhibidores de la bomba de protones para vitamina B12.

Este tipo de anemia corresponde al 2-5% las anemias normocíticas con cambios leves de megaloblastos en médula ósea, mejoran con la suplementación de ácido fólico. Elevación de Homocisteína o ácido Metilmalónico en la mayoría de los casos se debe a una deficiencia significativa de vitamina B12.

Durante el embarazo la suplementación recomendada es de 400 ug/d desde el inicio del embarazo hasta tres meses postparto de ácido fólico y 2.6 ug/d de vitamina B12.

**Anemia por enfermedades infecciosas (13):** Anquilostomiasis (deficiencia de hierro), Malaria (anemia hemolítica) y VIH (anemia por múltiples causas).

**Anemia Aplástica (13):** La mayor parte de los casos se asocia al embarazo, pero en ocasiones es el embarazo quien induce la anemia aplástica mediante efectos inhibitorios eritropoyéticos de los estrógenos y otras hormonas. La mortalidad materna es alta (20 a 50%), depende de la causa subyacente y ocurre la mayoría de las veces por hemorragia o infección. Se describe también muerte fetal (33%) y parto prematuro por corioamnionitis. El tratamiento se basa en globulinas antitímocito, inmunosupresores y/o trasplante de células madres. En algunas ocasiones puede haber remisión espontánea.

**HEMOGLOBINOPATÍAS (13):** Afectan al 5% de la población mundial, quienes pueden ser portadores o manifestar un desorden de la hemoglobina, como la anemia de células falciformes (70%) y talasemias (30%). Su incidencia depende de la zona geográfica (1/1000 en Estados Unidos y 20/1000 en África occidental).

- **Anemia de células falciformes (13):** Durante el embarazo puede tener crisis periódicas pero las complicaciones ocurren en el tercer trimestre, parto y puerperio. Algunas complicaciones maternas son el embolismo pulmonar, el edema pulmonar agudo, neumonía y crisis severas de dolor. Otros riesgos descritos: accidente vascular encefálico, tromboembolismo venoso, hipertensión pulmonar, infecciones, hemorragia postparto, miocardiopatía, hipertensión pulmonar, preeclampsia/eclampsia, desprendimiento prematuro de placenta normoinsera, parto prematuro, rotura prematura de membranas, restricción de crecimiento intrauterino, bajo peso de nacimiento, cesárea, aumento de frecuencia de aborto espontáneo y mortalidad perinatal. A pesar de todos los riesgos anteriores, los resultados maternos y fetales son generalmente favorables. El embarazo debe ser controlado por un equipo multidisciplinario y con estudios de laboratorio periódicos.

- **Talasemia (13):** Se produce una anemia hemolítica y una eritropoyesis inefectiva, secundaria a la destrucción intramedular de los precursores eritrocitarios.

#### 4. INFECCIÓN URINARIA

Las infecciones del tracto urinario son las más frecuentes en el ser humano y en el embarazo, incluso las asintomáticas, y se asocian a un aumento en la morbimortalidad materna y neonatal. Son unas de las pocas infecciones que pueden ser potencialmente prevenibles al ser detectadas en un tamizaje de rutina y ser tratadas según corresponda. Su incidencia oscila entre 3 y 35% de las mujeres embarazadas (15). Existen diferentes tipos:

**Bacteriuria asintomática:** Presencia de  $>10^5$  unidades formadoras de colonias de un germen uro patógeno en ausencia de síntomas. Se presenta en 2 a 7% de las embarazadas y requiere de tratamiento antibiótico. De no ser tratadas pueden evolucionar a pielonefritis aguda (8 a 10%) (15).

**Cistitis:** Es la infección de la vejiga asociada a síntomas como disuria, urgencia miccional, poliaquiuria y tenesmo vesical entre otros síntomas. También requiere de tratamiento (15).

**Pielonefritis aguda:** Infección que afecta a uno o ambos riñones, generalmente se acompaña de fiebre y dolor en fosa lumbar, náuseas y vómitos. Puede o no haber sintomatología urinaria. Se presenta en un 0,5-2% de las embarazadas hospitalizadas en Estados Unidos y 10 a 20% de los casos se presentan en el segundo y tercer trimestre. Un 25% de las pacientes presentan una o más recurrencias durante el mismo embarazo (15,16).

Debido a los cambios fisiológicos anatómicos y hormonales del embarazo, aumenta el riesgo de infecciones ascendentes al riñón, tan precoz como las ocho semanas de gestación. Al progresar una bacteriuria asintomática a una pielonefritis, aumentan los riesgos de bacteremia (15-20%), sepsis (2-12%) anemia (25%), insuficiencia renal aguda, distress respiratorio materno (0.5%), partoprematuro (10%) y corioamnionitis (15,16).

El diagnóstico de la infección urinaria en cualquiera de sus formas se basa en el urocultivo. Los uropatógenos más frecuentes son: *Escherichia Coli* (95%), *Streptococo* beta hemolítico grupo B, *Staphylococcus Aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococo sp*, *Streptococo sp*, *Proteusmirabilis*, *Staphylococcus coagulasa* negativo y *Pseudomona* (16).

Se debe realizar tratamiento antibiótico con el fin de prevenir las complicaciones y considerar la susceptibilidad antimicrobiana mostrada por el antibiograma. En el embarazo, se usan antimicrobianos betalactámicos y especialmente cefalosporinas. La nitrofurantoina tiene un uso más restringido debido al riesgo potencial, extremadamente bajo de anemia hemolítica en poblaciones susceptibles, cuando se utiliza cercana al término. La ampicilina no debiera utilizarse porque su uso masivo ha generado tasas inaceptables de resistencia, solamente se utiliza para el tratamiento de la bacteriuria asintomática o infección urinaria baja por *Streptococcus agalactiae* (15).

Entre los antibióticos más utilizados destacan: Cefradina 500 mg c/6h, Cefadroxilo y Cefuroximo 500 mg c/12 h, Nitrofurantoina 100 mg c/8 h, todos ellos durante siete días. Debe realizarse urocultivo de control cuatro a cinco días de terminado el tratamiento. En caso de persistencia o recidiva de la enfermedad se utilizará el antibiótico según antibiograma. En caso de pielonefritis el tratamiento debe ser por vía e/v y con drogas tales como Ceftriaxona o aminoglucósidos. Las quinolonas están contraindicadas a cualquier edad gestacional por su efecto nocivo sobre el desarrollo del sistema óseo fetal.

#### 5. INSULINO RESISTENCIA

Se define como la disminución de la respuesta biológica a los aumentos de concentración de insulina en los tejidos blanco (hígado, músculo y tejido adiposo). Se relaciona con la fisiopatología de la Diabetes *Mellitus* tipo 2, Diabetes gestacional y síndrome metabólico (17).

En el embarazo normalmente disminuye la sensibilidad a la insulina en un 50-60% y aumenta en más de un 200% la secreción de insulina. Al producirse un desbalance entre la insulinorresistencia y la capacidad de compensación de las células pancreáticas beta, se manifiesta la diabetes gestacional. Dicho desbalance es mayor en mujeres obesas y aquellas con insulino resistencia pregestacional (17).

Algunos determinantes para el desarrollo de insulino resistencia, pueden ser tan precoces como eventos *in utero*, fenómeno llamado programación fetal o memoria metabólica, probablemente secundario a fenómenos epigenéticos (17).

Algunos factores de riesgo son: la raza (mayor en mujeres hispánicas y afroamericanas), el sobrepeso y la vida sedentaria y una síntesis aumentada de adipocinas (TNF- $\alpha$ , leptina y adiponectina) (17).

El embarazo favorece la insulino resistencia, el incremento de hormonas contraregulatorias (hormona de crecimiento placentario, cortisol y progesterona), la producción placentaria de leptina y citoquinas proinflamatorias (5,17).

El diagnóstico se basa en la determinación de los niveles de insulina basal y postcarga y el cálculo HOMA-IR (Glucosa x Insulina)/405). El tratamiento inicial es con régimen bajo en hidratos de carbono y actividad física. El medicamento más utilizado es la metformina, una biguanida que mejora la sensibilidad a la insulina, disminuyendo las concentraciones plasmáticas de glucosa e insulina en ayunas mediante la inhibición de la gluconeogénesis y aumento del consumo periférico de la glucosa. Además disminuye la absorción intestinal de la glucosa y aumenta la sensibilidad a la insulina. Es metabolizada vía citocromo

p 450, se excreta por la orina y tiene una vida media de 6,2 hrs. Generalmente se inicia tratamiento con dosis de 500 a 850 mg/día, y se va aumentando gradualmente hasta un máximo de 2500 mg/día (18).

Los estudios en pacientes embarazadas no reportan casos de hipoglicemia o acidosis láctica ni asociación a malformaciones congénitas. Su uso en pacientes con síndrome de ovario poliquístico tratadas por infertilidad, muestran mejoría en las tasas de embarazo, menor frecuencia de aborto espontáneo y menor desarrollo de diabetes gestacional sin existir diferencias en los resultados neonatales hasta los 18 meses de vida (18,19).

La metformina es considerada en categoría B según la FDA. Un riesgo potencial es la hipoglicemia neonatal por el paso transplacentario de la droga (10-16%). Otros estudios no muestran diferencias con el uso de insulina. Se considera un medicamento seguro en la lactancia con un paso menor al 10% (18).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carney L, Quinlan J and West J. Thyroid Disease in Pregnancy. *Am Fam Physician* 2014;89(4):273-278.
2. Vandana, Kumar A, Khatuja R and Mehta S. Thyroid dysfunction during pregnancy and in postpartum period: treatment and latest recommendations. *Arch GynecolObstet* 2014;289:1137-1144.
3. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J ClinEndocrinolMetab.* 2012; 97(8):2543-2565.
4. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al.; American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid.* 2011;21(10):1081-1125.
5. Vejrazkova D, Vcelak J, Vankova M, et al. Steroids and insulin resistance in pregnancy. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2014;139:122-129
6. Burris H, Camargo C. Vitamin D and Gestational Diabetes Mellitus. *CurrDiab Rep* 2014;14:451
7. Gernand A, Simhan H, Cartis S and Bodnar L. Maternal Vitamin D Status and Small for Gestational Age Offspring in Women at High Risk for Preeclampsia. *ObstetGynecol* 2014;123:40-8
8. Bodnar L, Klebanoff M, Gernand A, et al. Maternal Vitamin D Status and Spontaneous Preterm Birth by Placental Histology in the US Collaborative Perinatal Project. *Am J epidemiol.* 2014;179(2):168-176
9. Ota K, Dambaeva S, Han A, Beaman K, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. Vitamin D deficiency may be a risk factor for recurrent pregnancy

losses by increasing cellular immunity and autoimmunity. *Human Reprod* 2014;29(2):208-219.

**10.** Bener A, Al-Hamaq A, Saleh N. Association between vitamin D insufficiency and adverse pregnancy outcome: global comparisons. *International Journal of Women's Health* 2013;5:523-531.

**11.** ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion N° 495. Vitamin D: screening and supplementation during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2011;118:197-8

**12.** Holick M, Binkley N, Bischoff Ferrari H, et al. Evaluation, treatment and prevention of Vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, July 2011, 96(7):1911-1930.

**13.** Lee AI, Okam MM. Anemia in pregnancy. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2011 Apr;25(2):241-59, vii. Review.

**14.** Gaillard R, Eilers P, Yassine S, Hofman A, Steegers E, Jaddoe V. Risk Factors and Consequences of Maternal Anaemia and Elevated Haemoglobin Levels during Pregnancy: a Population-Based Prospective Cohort Study. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. 2014;28:213-226

**15.** Gilbert N, O'Brien V, Hultgren S, Macones G, Lewis W, Lewis A. Urinary Tract Infection as a Preventable Cause of Pregnancy Complications: Opportunities, Challenges, and a Global Call to Action. *Global Adv Health Med*. 2013;2(5):59-69

**16.** Ann Wing A, Fasett MJ, Getahun D. Acute pyelonephritis in pregnancy: an 18 year retrospective analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:219.e1-6

**17.** Lacroix M, Kina E, Hivert MF. Maternal Fetal Determinants of Insulin Resistance in Women During Pregnancy and in Offspring Over Life. *Curr Diab Rep*. 2013;13:238-244.

**18.** Refuerzo J. Oral Hypoglycemic Agents in Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am* 38 (2011) 227-234

**19.** Dhulkotia JS, Ola B, Fraser R, et al. Oral hypoglycemic agents vs insulin in management of gestational diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:457.e1-9.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

En esta primavera  
siéntete **más Segura y Fresca**  
todo el día

Descubre



# Lactacyd<sup>®</sup>

## FEMINA

Higiene y protección íntima cada día.

Usa Lactacyd<sup>®</sup> FEMINA  
para **PROTEGER**  
TU ZONA **ÍNTIMA**

- Mantiene balanceado el pH en tu zona íntima gracias a su fórmula especializada a base de ingredientes naturales.
- Te ayuda a proteger de la proliferación de bacterias que producen mal olor, ardor, picazón e irritación.
- Es recomendado por ginecólogos.
- Fórmula hipoalérgica.
- Úsalo diariamente.

VENTA SÓLO EN FARMACIAS

Pregúntale a tu médico por **Lactacyd<sup>®</sup> FEMINA**,  
el jabón líquido natural que cuida tu naturaleza interior

**SANOFI** 

SCLLACT41001

# INFECCIONES CÉRVICO VAGINALES Y EMBARAZO

## GENITAL INFECTIONS AND PREGNANCY

DR. MARCELO PRADENAS A. (1)

1. Unidad de Medicina Materno Fetal. Departamento Ginecología y Obstetricia. Clínica Las Condes.

Email: mpradenas@clc.cl

### RESUMEN

La flora vaginal normal, conformada por múltiples microorganismos, juega un rol fundamental en la mantención de un ambiente adecuado de defensa contra ciertas infecciones durante el embarazo. Cuando se altera puede dar origen a Vaginosis Bacteriana, caracterizada por la presencia de múltiples bacterias en número mayor a lo habitual y que en el embarazo pueden potencialmente desencadenar efectos adversos, tanto en la madre como en el feto. Lo mismo ocurre con otro tipo de infecciones vaginales, como Clamidia y Gonorrea, que además de tener un impacto por ser las principales ETS, sus consecuencias en el feto pueden implicar secuelas de por vida. Si bien *Streptococo grupo B* en la vagina no corresponde a una infección propiamente tal, su oportuna identificación y tratamiento durante el embarazo y parto, ha mostrado ser útil en la prevención de secuelas del recién nacido. El siguiente artículo aborda las principales infecciones cérvico vaginales, sus características y potenciales daños tanto para la madre como para su hijo.

*Palabras clave:* Flora vaginal comensal, vaginosis bacteriana, clamidia, gonorrea, infección por estreptococo grupo B.

### SUMMARY

The normal vaginal flora, made of multiple microorganisms, plays a main role in the maintenance of a suitable environment for defense against certain infections during pregnancy. When altered, can lead to Bacterial Vaginosis, characterized by the presence of multiple bacteria in

greater numbers than usual, and during pregnancy can trigger potentially adverse effects on the mother and the fetus. The same goes for other vaginal infections such as Chlamydia and Gonorrhea, which besides having an impact for being the main STDs, its consequences in the fetus may carry lifelong threats. While Group B Streptococcus located in the vaginal area does not imply an infection, its early identification and treatment during pregnancy and childbirth has proved to be useful in preventing neonatal damages. The following article addresses the main cervix vaginal infections, their characteristics and potential harm to both the mother and her child.

*Key words:* Normal vaginal flora, bacterial vaginosis, chlamydia, gonorrhea, group B streptococcal infection.

### INTRODUCCIÓN

En el curso de un embarazo normal, la flora microbiana vaginal comensal juega un rol en la protección contra infecciones por una serie de mecanismos. En la mujer no embarazada, la presencia de Vaginosis Bacteriana (VB) se asocia a un mayor riesgo de infección del tracto genital superior e infecciones de transmisión sexual (1,2) así como infección por VIH (3,4).

Durante el embarazo, VB aumenta el riesgo de sepsis postaborto, aborto temprano, aborto recurrente, aborto tardío, Rotura Prematura de Membranas (RPM) y parto pretérmino espontáneo así como prematuridad; lo mismo ocurre con corionamnionitis histológica y endometritis postparto, donde VB es uno de los factores de riesgo (5).

De esta forma, la flora vaginal anormal puede predisponer a una colonización ascendente del tracto genital, infiltración de las membranas fetales e invasión de la cavidad amniótica, con el consecuente daño fetal que desencadena todo este proceso infeccioso (6).

Por otra parte, existe una serie de virus y bacterias que en forma aislada, su sola presencia en la vagina y cérvix puede indicar un potencial riesgo perinatal con resultados adversos, tanto para el futuro hijo como para el futuro reproductivo de la gestante, como lo son *chlamydias* y virus herpes, entre otros.

En términos históricos, el estudio del ecosistema de los componentes de la vagina comenzó con la identificación de bacterias específicas por técnicas de cultivo tradicional (7) las que se han mostrado hoy en día, ser insuficientes para la identificación y reconocimiento de la diversidad bacteriana de un sitio en particular, como lo es la flora vaginal. Las técnicas independientes de cultivo han ayudado en este punto a realizar una mejor detección de las distintas bacterias. La aplicación de técnicas de amplificación, clonación y análisis de la secuencia de genes que codifican para el RNA ribosomal bacteriano 16S (métodos genotípicos) aplicados a muestras vaginales directamente, ha permitido la identificación precisa de las especies más comunes de *Lactobacillus*, mostrando que éste no es siempre la especie microbiana dominante en mujeres aparentemente sanas. De esta forma ha sido posible identificar bacterias que habitan la vagina, pero que se desconocía su calidad de comensal, pudiendo asignar un rol protector dentro de los mecanismos de defensa.

**Flora Vaginal Normal.** Se define como Flora Vaginal Normal (FVN) a aquellos microorganismos que habitualmente se encuentran en la vagina de mujeres sanas. La flora normal se adquiere con rapidez durante y poco después del nacimiento y cambia de constitución en forma permanente a lo largo de la vida. Si bien se han realizado esfuerzos por determinar cuáles son las características últimas de todos estos microorganismos, aún no existe claridad absoluta de todos los agentes comensales de la FVN.

La tabla 1 (8) muestra una relación de los microorganismos que se detectan habitualmente en la vagina de mujeres sanas. La gran mayoría son típicos del hábitat intestinal, lo que sugiere que el tracto entérico podría estar actuando como reservorio de dichos agentes microbianos. Sin embargo, las frecuencias relativas son muy distintas a las que se encuentran en la porción final del tubo digestivo, siendo las diferencias más notables los *Lactobacillus* (figura 1), que son los dominantes en la vagina, hasta el punto de ser prácticamente exclusivos en muchos casos, mientras que en el intestino son la minoría donde no siempre aparecen y cuando lo hacen, su proporción nunca es mayor del 1%. El porcentaje de muestras de exudado vaginal, en general, que presentan predominancia de los *Lactobacillus* es superior al 70%, tanto si el procesamiento incluye el cultivo como si se hace por métodos genotípicos. Por otro lado, las bacterias grampositivas o gramnegativas anaerobias estrictas de los grupos *Clostridium-Eubacterium* y *Bacteroides-Prevotella*,

**TABLA 1. MICROORGANISMOS PRESENTES EN LA VAGINA DE MUJERES SANAS**

Cocos y bacilos grampositivos anaerobios aerotolerantes	<i>Lactobacillus</i> <i>Streptococcus</i>
Cocos y bacilos grampositivos anaerobios facultativos	<i>Corynebacterium</i> <i>Gardnerella</i> <i>Staphylococcus</i> (fundamentalmente) <i>S.epidermidis</i>
Bacilos gramnegativos anaerobios facultativos	<i>Escherichia</i> <i>Klebsiella</i> <i>Proteus</i>
Micoplasmas	<i>Mycoplasma</i> (sobre todo <i>M.hominis</i> ) <i>Ureaplasma</i>
Bacilos y cocos grampositivos anaerobios estrictos	<i>Atopobium</i> <i>Peptococcus</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Clostridium</i> <i>Bifidobacterium</i> <i>Propionibacterium</i> <i>Eubacterium</i>
Cocos y bacilos grampositivos anaerobios facultativos	<i>Bacteroides</i> <i>Prevotella</i>

respectivamente, que dominan el hábitat del intestino, aparecen esporádicamente en la vagina, lo que sugiere que en esta mucosa son transeúntes más que colonizadoras.

La presencia predominante de las distintas especies de *Lactobacillus* promueven un ambiente sano al estar en mayor número, por una parte y produciendo ácido láctico para mantener el ambiente ácido, el cual es inhóspito para muchas bacterias y se correlaciona en forma negativa con VB (9). Por otra parte, *Lactobacillus* produce también Peróxido de Hidrógeno ( $H_2O_2$ ) (10), bacteriocinas, que son radicales hidroxilados tóxicos y que inhiben el crecimiento de bacterias de similares características a la que la producen (11); y probióticos (12).

En la actualidad se ha logrado identificar a más de 120 especies de *Lactobacillus*, de las cuales más de 20 han sido detectadas en la vagina. Utilizando técnicas moleculares, se puede determinar que FVN no contiene un alto número de especies diferentes de *Lactobacillus*. Es más, uno o dos *Lactobacillus* de un rango de tres o cuatro especies (principalmente *L.crispatus* y *L.iners*; *L. jensenii* y *L.gasseri*) son los dominantes; mientras que las otras especies son raras, bajas en títulos y tienden a ser nuevos filotipos (5).

**FIGURA 1. LACTOBACILLUS SP**Presencia de *Lactobacillus sp* en cultivo de flujo vaginal.**1. VAGINOSIS BACTERIANA (VB):**

El nombre de Vaginosis Bacteriana o vaginitis no específica fue denominado por un grupo de bacterias que son las causantes etiológicas del cuadro, sin la asociación de una respuesta inflamatoria. Este síndrome clínico se debe al excesivo crecimiento de bacterias que normalmente pudiesen estar en la vagina en menor número que el habitual. Numerosos estudios han mostrado la relación entre *Gardnerella vaginalis* con otras bacterias como causantes de VB, como son *Lactobacillus* -principalmente *L.gasseri* (13)- *Prevotella* y anaerobios que incluyen *Mobiluncus*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium*, *Veillonella* y *Eubacterium*. *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Streptococcus viridans* y *Atopobium vaginae* también han sido asociados con VB (14).

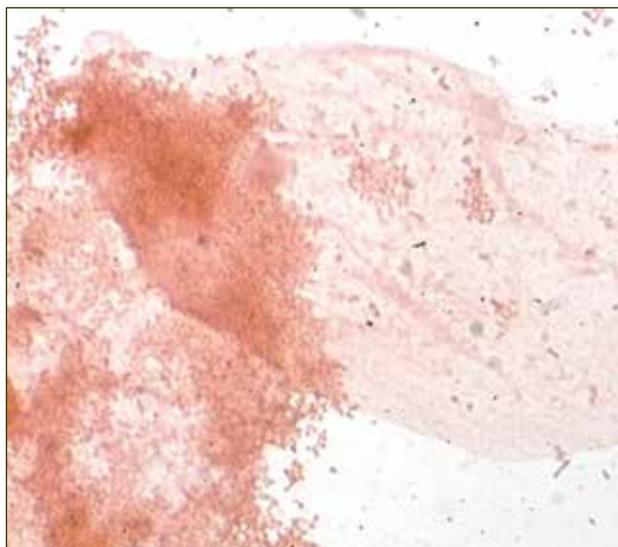
En Estados Unidos, la tasa de VB en embarazadas es de aproximadamente un 16%, siendo diferente este número según grupo racial: 23% en mujeres afroamericanas, 6% en mujeres asiáticas y 4% en mujeres blancas. En Chile, su prevalencia varía entre 27 y 32% en la población general, cifra que se duplica en mujeres con parto prematuro o enfermedad inflamatoria pélvica (15). La infección puede ser transmitida al feto a través de la placenta, causando en casos extremos la muerte fetal.

**a) Etiología.** Los organismos responsables de VB dependen del pH vaginal. Con un pH de más de 4,5, *Gardnerella vaginalis* (figura 2) y bacterias anaerobias se convierten en los microorganismos principales de la vagina. La etiología es de naturaleza polimicrobiana sin embargo, está asociada a las bacterias y sus especies distintas mencionadas previamente.

**b) Clínica.** VB puede ser asintomática en un grupo de pacientes, pero sus manifestaciones clínicas habituales son flujo vaginal anormal, con olor desagradable como a pescado, especialmente después de relaciones sexuales. El flujo se describe como blanco o grisáceo, y puede ir acompañado de ardor miccional o leve prurito alrededor de la vagina.

Las diferentes bacterias pueden ascender y colonizar las membranas, disminuyendo de esta forma la fuerza de tensión de las mismas y

causando un debilitamiento de la matriz de las membranas, secundario a la producción de metaloproteasas, que desencadenaría RPM. La infección por *G.vaginalis* también se asocia con la producción de prostaglandinas, lo que podría desencadenar contracciones uterinas, ablandamiento del colágeno del cérvix y finalmente parto prematuro sin respuesta efectiva

**FIGURA 2. GARDNERELLA VAGINALIS**

Abundantes cocobacilos en cultivo de flujo.

a tocolíticos. Según un metanálisis realizado en 2007, VB presenta doble riesgo de parto prematuro en pacientes asintomáticas (OR: 2.16, 95% CI: 1.56-3.00) y en pacientes con síntomas de parto prematuro (OR: 2.38, 95% CI: 1.02-5.58). También aumenta el riesgo de aborto tardío (OR: 6.32, 95% CI: 3.65-10.94) e infección materna (OR: 2.53, 95% CI 1.26-5.08) en pacientes asintomáticas (16).

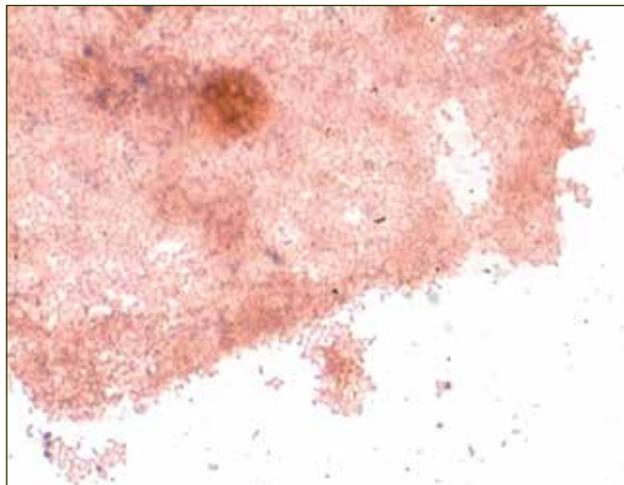
**c) Diagnóstico.** Además del cuadro clínico, el examen microscópico del flujo es esencial para el diagnóstico de VB.

En el examen microscópico de flujo, tres de los cuatro criterios de Amsel son necesarios para el diagnóstico de VB (17):

1. Presencia de *Clue cells*: Células epiteliales vaginales que tienen un aspecto punteado debido a agregados de cocobacilos (figura 3)
2. pH vaginal sobre 4,5 (90% de las pacientes)
3. Flujo vaginal homogéneo, blanco grisáceo, delgado que recubre la pared vaginal
4. *Whiff test* positivo, o *test* de KOH: Olor tipo pescado que se produce cuando se agrega solución al 10% de hidróxido de potasio al flujo vaginal obtenido (70% de las pacientes)

Si por otro lado, se utilizan los criterios del Gram del flujo, se debe cuantificar la presencia de las distintas bacterias y sus características morfológicas, siguiendo los criterios de Nuguet (18), los cuales evalúan tres tipos de bacterias a través de las cadenas de gram: *Lactobacillus*, *Bacteroides/Gardnerella* y *Mobiluncus*. Éstas son clasificadas en una

FIGURA 3. CLUE CELLS



Célula epitelial de vagina cubierta por numerosos cocobacilos, virtualmente adheridos a su pared.

escala de 1-4 (1+ es < 1 célula por campo, 2+ es entre 1-5 células por campo, 3+ es 6-30 células por campo, y 4+ es >30 células por campo.) Con este sistema, a *Lactobacillus* y *Bacteroides/Gardnerella* se les asignan puntos entre 0-4, pero a *Mobiluncus* sólo se le clasifica entre 0-2. El puntaje total obtenido es usado y clasificado como sigue:

Normal: 0-3 Recuento intermedio de bacterias: 4-6 Vaginosis Bacteriana: 7-10.

Ante la ausencia de los medios adecuados, estudios en países subdesarrollados han mostrado que el empleo de dos de los criterios de Amsel, en especial pH elevado y *Test* de *Whiff* positivo, bastarían para el diagnóstico de VB (19).

**d) Tamizaje.** En la actualidad y según la evidencia hasta ahora disponible, numerosas instituciones de salud como CDC en Estados Unidos (20), ACOG, el Grupo *Cochrane* para Embarazo y Recién Nacidos, entre otros (21), no recomiendan el tamizaje de VB en embarazos asintomáticos. Distinta es la situación cuando se trata de embarazos de alto riesgo de parto prematuro (por ejemplo, embarazadas con un parto prematuro previo), donde sí tendría beneficio el pesquisar la presencia de VB y su posterior tratamiento.

**e) Tratamiento.** El tratamiento de VB se debe realizar en toda embarazada con sintomatología según se indica en la tabla 2. Aunque VB se asocia a resultados perinatales y maternos adversos según lo señalado previamente, en la actualidad el tratamiento se considera beneficioso en la reducción de síntomas de embarazadas sintomáticas y en el potencial efecto beneficioso en la reducción de riesgo de adquisición de otras enfermedades infecciosas de transmisión sexual o VIH.

*Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum*, se consideran en forma conjunta en los estudios. El rol de estos microorganismos en

TABLA 2. TRATAMIENTOS RECOMENDADOS PARA VAGINOSIS BACTERIANA

## TRATAMIENTOS RECOMENDADOS PARA EMBARAZADAS CON VB

Metronidazol 500 mg oral 2 veces/día por 7 días

Metronidazol 250 mg oral 3 veces/día por 7 días

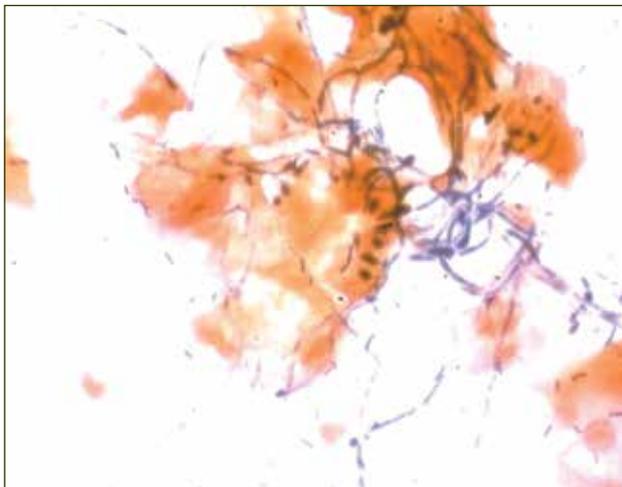
Clindamicina 300 mg oral 2 veces/día por 7 días

infección durante el embarazo y su capacidad de infectar a la placenta y el feto ha sido motivo de controversia. En particular, el rol en la prematuridad podría estar asociado a mecanismos relacionados con la capacidad de estas bacterias de producir citoquinas inflamatorias, desencadenando un parto prematuro de origen infeccioso, por lo que es importante considerarlos y tratarlos frente a cuadros de VB con cultivos positivos para estos agentes y factores de riesgo de prematuridad (22).

## 2. CANDIDIASIS VAGINAL:

La vulvovaginitis por *Candida* es una de las afecciones vulvovaginales más frecuente. Al menos el 75% de las mujeres referirá un cuadro único de candidiasis vulvovaginal y entre 40 y 45% podrá presentar dos o más episodios en su vida (23). Su agente causal, en el 90% de los casos, corresponde a *Candida albicans*, (figura 4) en cuadros únicos o recurrentes, existiendo además otras especies menos frecuentes causantes de esta afección (*Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* y *Candida tropicalis*). *C. albicans* es una de las levaduras saprofiticas que puede estar presente en el 25 al 30% de las mujeres sexualmente activas (24), pudiendo actuar como agente patógeno oportunista en circunstancias especiales cuando se compromete la inmunidad o los mecanismos locales de defensa, entre los que destaca diabetes *mellitus*, embarazo, obesidad, uso reciente de antibióticos o corticoides, así como cualquier tratamiento inmunosupresor. El embarazo por su parte, debido a los cambios hormonales caracterizados por aumento de la producción de estrógenos que producen a su vez mayor concentración de glicógeno vaginal, junto con la supresión de la inmunidad celular, se asocia no solamente con altos índices de colonización, sino que también con altos índices de infección y recurrencias. Como infección propiamente tal, es la segunda después de VB (15% de las embarazadas) y sólo en casos excepcionales puede causar una infección sistémica (pacientes con sepsis o inmunosupresión importante) (25).

**a) Clínica.** El factor clave a considerar en la patogénesis de Candidiasis Vaginal, es que de ser un microorganismo comensal puede evolucionar a agente causal de vulvovaginitis, con cuadros excepcionales invasivos o diseminados, en cuyos casos sigue la misma vía de infección que cualquier otro microorganismo: colonización y adhesión de *C. albicans* a la piel o mucosa, penetración de la mucosa y barrera epitelial, infección local y diseminación.

**FIGURA 4. CANDIDA SP**

Presencia de hifas en examen de flujo vaginal.

El cuadro clínico es bastante característico, siendo los síntomas principales prurito y ardor vaginal, los que se pueden exacerbar posterior a actividad sexual o durante la micción. Los hallazgos clínicos incluyen edema y eritema de vestíbulo, labios mayores y menores, con la presencia de flujo vaginal blanco, sin olor, espeso, similar a leche cortada o cuajada, que se desprende en forma fácil de las paredes vaginales (26).

El diagnóstico se realiza en forma fácil por el cuadro clínico antes descrito, pero ante la duda del agente causal de vulvovaginitis, se puede realizar *test* con KOH al 10% en flujo vaginal que revela la presencia de hifas o pseudohifas, o bien a través de la aplicación de cultivos específicos para hongos (27).

Las manifestaciones clínicas de infección en el recién nacido van desde pequeñas infecciones locales de piel o mucosas, como la infección orofaríngea (muguet oral), la más frecuente, hasta cuadros severos de hemorragias o infección sistémica con necrosis de cerebro, corazón, pulmones, riñones y otros órganos nobles, donde el cuadro de candidiasis congénita se manifiesta dentro de las primeras 24 horas de vida y es producto de una infección intrauterina o de una colonización vaginal severa al momento del parto y nacimiento, con mecanismos similares a los agentes involucrados en la infección intraamniótica, que incluyen a la vía hematogena, invasión de membranas e infección ascendente luego de rotura de membranas. La presencia de algún cuerpo extraño intrauterino, como puede ser el cerclaje, se asocia como factor de riesgo de candidiasis congénita. Es importante tener en cuenta que si bien, este cuadro de infección local es frecuente, no se asocia con parto prematuro, bajo peso al nacer o RPM (28).

**b) Tratamiento.** La tabla 3 muestra los diferentes esquemas de tratamiento aprobados para su uso en el embarazo, siendo de preferencia los derivados azólicos locales como los de primera línea por siete días. Las terapias más largas, entre 7-14 días asociadas a terapias

orales cada tres días por dos dosis, estarían indicadas en vulvovaginitis complicadas (recurrencias severas, sintomatología severa). El tratamiento de las parejas sexuales se realiza en el caso de vulvovaginitis recurrente o parejas con balanitis clínica.

### 3. INFECCIÓN POR CLAMYDIA:

La infección por *Chlamydia* puede afectar una serie de órganos, incluyendo el aparato genitourinario. El grupo *Chlamydiae* corresponde a pequeños organismos cocáceos agrupados en cadena gram negativos que infectan el epitelio escamocelular e incluyen al grupo *Chlamydia*, donde *Chlamydia trachomatis* es la especie principal; y al grupo *Chlamydophila* (*Chlamydophila pneumoniae* y *Chlamydophila psittaci*). *C. trachomatis* se puede diferenciar en 18 serotipos asociados a diferentes patologías:

- Serotipos A, B, Ba, y C - Producen Trachoma: enfermedad ocular endémica de África y Asia caracterizada por conjuntivitis crónica y que puede llevar a ceguera
- Serotipos D al K - Infección del tracto genital
- Serotipos L1-L3 - Producen el Linfo granuloma Venéreo, asociado a úlcera genital en países tropicales.

La infección por *C. trachomatis* es, en la actualidad, el agente más frecuente responsable de las enfermedades de transmisión sexual en Estados Unidos, con tres millones de nuevas infecciones anualmente (29) y una incidencia en el embarazo de 2 a 3%, siendo mayor en ciertos grupos más vulnerables. En Chile, se estima que la tasa de infección de adolescentes y mujeres jóvenes es del 6,9% (30). Cuando estas pacientes no son tratadas, existe el potencial riesgo de resultados reproductivos adversos, como enfermedad inflamatoria pélvica y secuelas como infertilidad tubaria, embarazo ectópico y dolor pélvico crónico. Por su parte, en el embarazo no existe claridad de asociación directa entre esta infección y parto prematuro, RPM, bajo peso al nacer o muerte neonatal, pues si bien muchos estudios han mostrado esta asociación, otros no han sido capaces de comprobarlas (31,32). Se postula que aquellas pacientes con IgM positivos para *C. trachomatis* durante el embarazo, serían indicadores de infección aguda y por tanto, con un mayor riesgo de resultado perinatal adverso que aquellas pacientes con infección crónica. Por su parte, en el recién nacido la infección puede ocasionar conjuntivitis neonatal y neumonía (33,34).

Su mecanismo de patogenicidad presenta dos fases: una extracelular, durante la cual la bacteria forma una especie de espora, al tomar contacto con la célula huésped, llamado cuerpo elemental, y que es resistente al medio ambiente. La segunda fase, una vez fagocitada por la célula, se transforma en un cuerpo reticulado, que por un lado impide a través de distintos mecanismos la lisis de esta fagocito y por otro, la síntesis de DNA, RNA y proteínas, utilizando la energía de la célula huésped para formar más cuerpos elementales y así infectar otras células. La transmisión entonces, es a través de contacto directo, donde un hombre infectado puede transmitir al 25% de sus parejas sexuales, sí como también la transmisión vertical en un 50-60% de los casos, especialmente en la segunda fase del parto.

**TABLA 3. TRATAMIENTOS RECOMENDADOS PARA VULVOVAGINITIS POR CANDIDA (CDC 2006)**

AGENTE ANTIFÚNGICO	PRESENTACIÓN	DOSIS	NOMBRE COMERCIAL (CHILE)
<b>TRATAMIENTO INTRAVAGINAL</b>			
<b>Butoconazol</b>	2% crema	5 mg IV por 3 días	No disponible
<b>Clotrimazol</b>	1% crema	5mg IV por 7-14 días	Canesten® Fungos® Clotrimin® Cloxipol®
	100-mg óvulos vaginal	1 óvulo/día x 7 días	Arnela® Clotrimin®
	100-mg óvulos vaginales	2 óvulos x 1 vez por día por 3 días	Fungos® Gynocanesten®
<b>Miconazol</b>	2% crema	5 mg IV por 7 días	
	100-mg óvulo vaginal	1 óvulo/día x 7 días	En asociación solamente con Tinidazol 150 mg (100 mg Miconazol)
	200-mg óvulo vaginal	1 óvulo/día por 3 días	Famidal® Ginecopast® Ginedazol®
	1200-mg óvulo vaginal	1 óvulo/día por 1 día	Mizonase® Medidos®
<b>Nistatina</b>	100,000 UI óvulo vaginal	1 tableta/día x 14 días	Nistatina LCH®
<b>Tioconazol</b>	6.5% ungüento	5 mg IV dosis única	Telset® c/100mg/1gr
<b>Terconazol</b>	0.4% crema	5 mg IV x 7 días	No disponible en Chile
	0.8% crema	5 mg IV x 3 días	
	80-mg óvulo vaginal	1 óvulo/día x 3 días	
AGENTE ANTIFÚNGICO	PRESENTACIÓN	DOSIS	NOMBRE COMERCIAL (CHILE)
<b>TRATAMIENTO ORAL</b>			
<b>Fluconazol</b>	150-mg tableta oral	1 comp/dosis única. Se repite al tercer día según necesidad	Diflucan® Felcar® Felsol® Fluctin® Ibarin® Micofin® Microvaccin® Plusgin® Tavor®

**a) Clínica.** A diferencia de otras Enfermedades de Transmisión Sexual (ETS), *C.trachomatis* puede ser asintomática en la mayor parte de la población (80%). La sintomatología puede incluir flujo vaginal, sangrado vaginal postactividad sexual o sin relación a menstruación, dispareunia, entre otros. Siempre se debe considerar como factor causal en recién nacidos con cuadro de neumonía, sobre todo afebril y conjuntivitis.

**b) Diagnóstico.** El cultivo de *C.trachomatis* es difícil de obtener con muchos falsos negativos, por factores como técnica de procesamiento (por ejemplo, cadena de frío) y por el número alto de recursos que implica su procesamiento, entre otros factores. Sin embargo, es el único medio recomendable en caso de sospecha de abuso sexual o en situaciones específicas como conjuntivitis de inclusión en niños y trachoma ocular. En el caso de toma de muestras de cérvix, el epitelio columnar del endocérnix es el sitio blanco más frecuentemente afectado por este microorganismo en la mujer. Las muestras son obtenidas con tómulas, una vez visualizado el cuello uterino con ayuda de un espéculo sin lubricantes. Luego de limpiar el ectocérnix y orificio cervical, se introduce una tórula de algodón en el canal endocervical, la distancia suficiente como para que no se observe la punta de algodón. Se efectúa una rotación por algunos segundos y se retira cuidando de no contaminar con secreción vaginal. Las muestras para cultivo y RPC son inoculadas en *buffer* sacarosa fosfato (2SP). Para el diagnóstico mediante Inmunofluorescencia Directa (IFD), la muestra es rodada sobre un portaobjeto limpio, mientras que para Ensayo Inmunoenzimático (EIA) y técnicas de amplificación de los ácidos nucleicos, se inocula el medio de transporte diseñado por el fabricante. Las muestras para cultivo celular son transportadas de inmediato en hielo y sembradas, o congeladas a  $-70^{\circ}\text{C}$ . Las láminas para IFD y medios de transporte para EIA y técnicas de amplificación de los ácidos nucleicos deben ser almacenadas según las recomendaciones del *kit* (35).

Las técnicas de amplificación de ácido nucleico (NAATs) tienen muy buena sensibilidad y especificidad el estudio de *C.trachomatis*, pudiendo identificar pacientes con inóculos bajos del microorganismo y en muestras urinarias donde no se requiere un *test* invasivo. Dentro de este grupo está la técnica de PCR, TMA (amplificación mediada por transcripción).

**c) Tratamiento.** Si bien en Estados Unidos existe la recomendación de *screening* de *C.trachomatis* para todas las mujeres sexualmente activas menores de 25 años, no hay pautas definidas para realizar lo mismo en nuestro país. El CDC recomienda el estudio de *C.trachomatis* en todas las embarazadas durante el primer trimestre, para prevención de complicaciones tanto en la madre como en el recién nacido (36). La tabla 4 muestra el esquema de tratamiento en embarazadas. La prevención actual se basa en prácticas de sexo seguro (monogamia, condón) y el tratamiento de todos los pacientes asintomáticos. En la actualidad no existen vacunas para prevención.

#### 4. GONORREA:

Gonorrea es la ETS más antigua y corresponde a la segunda en frecuencia después de *C.trachomatis*. Es causada por *Neisseria gonorrhoeae*, un

**TABLA 4. TRATAMIENTO PARA INFECCIÓN DE *C.TRACHOMATIS* EN EL EMBARAZO**

##### Tratamientos recomendados

1. Azitromicina 1 mg VO en dosis única
2. Amoxicilina 500 mg VO 3/día x 7 días

##### Tratamientos alternativos

1. Eritromicina 500 mg VO 4/día x 7 días
2. Eritromicina 250 mg VO 4/día por 14 días
3. Eritromicina etilsuccinato (jarabe) 800 mg - VO 4/día x 7 días
4. Eritromicina etilsuccinato - 400 mg VO 4/día x 14 días

diplococo gram negativo que puede ser asintomático en el 50% de los casos. La embarazada infectada puede transmitir la infección al recién nacido en el momento del parto, provocándole secuelas graves y crónicas por lo cual, la detección y tratamiento oportuno de esta enfermedad evitaría dichas complicaciones.

**a) Clínica.** *N.gonorrhoeae* puede infectar útero, cérvix y Trompas de Falopio, con el eventual riesgo de infertilidad o embarazo ectópico. La gran mayoría de las embarazadas son asintomáticas y sólo algunos reportes aislados señalan algunas manifestaciones como flujo vaginal mucopurulento proveniente del endocérnix, disuria, inflamación de glándulas de Skene y Bartholino. La endocervicitis puede desencadenar RPM precoz, coriamnionitis, aborto séptico, RCIU, prematuridad y sepsis postparto. El cuadro de proctitis se desarrolla en el 50% de las mujeres con gonorrea, sobre todo ante la presencia de relaciones sexuales anales. Otro grupo puede desarrollar faringitis gonocócica, también asintomática, siendo la faringe el único sitio afectado en muchos casos.

Los recién nacidos expuestos a *N.gonorrhoeae* durante un parto vaginal, pueden presentar un cuadro de conjuntivitis agudo conocido como oftalmia neonatorum, sepsis, artritis o meningitis. Sin duda la medida más importante de prevención es el *screening* y tratamiento de la embarazada infectada.

La infección gonocócica diseminada es causada por la bacteremia de *N.gonorrhoeae*, siendo el embarazo un factor predisponente a este cuadro. Su presentación clásica es la del síndrome artritis-dermatitis, con poliartalgia migratoria, *rash* vesico-pustular en articulaciones distales, asociado a fiebre.

**b) Screening.** Como la gran mayoría de las embarazadas infectadas son asintomáticas, el *screening* de *N.gonorrhoeae* es esencial para evitar complicaciones (37), por lo cual ACOG y CDC en Estados Unidos recomiendan el *screening* a toda embarazada con factores de riesgo para gonorrea (tabla 5) a través de cultivo endocervical, en la primera visita y luego en el tercer trimestre.

**c) Diagnóstico.** Para un adecuado diagnóstico, las muestras se deben obtener de los potenciales sitios infectados (endocérnix, faringe, recto,

**TABLA 5. FACTORES DE RIESGO PARA GONORREA EN EL EMBARAZO**

1. Embarazadas con su pareja hombre con gonorrea o uretritis
2. Pacientes con otro tipo de ETS, incluido VIH
3. Paciente con múltiples parejas sexuales
4. Mujeres jóvenes y adolescentes, solteras, urbanas
5. Mujeres drogadictas
6. Mujeres con síntomas y signos de infección del tracto genital inferior

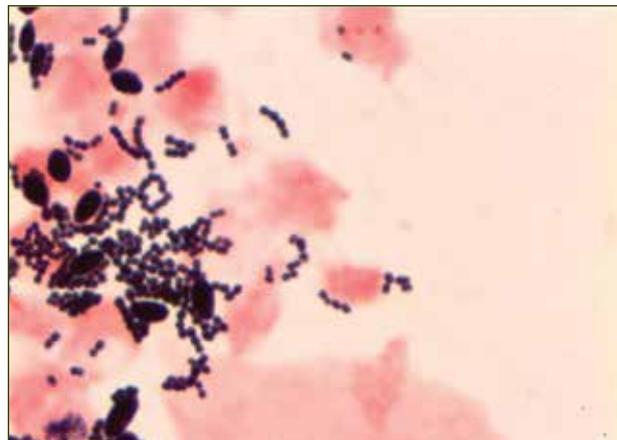
uretra) y puestas directamente en medio de cultivo Thayer-Martin. Tanto los cultivos como NAATs, son útiles para el diagnóstico. En el caso de diagnóstico inmediato, el estudio de gram de las secreciones endocervicales puede mostrar diplococo gram negativo en leucocitos polimorfonucleares.

**d) Tratamiento.** Al iniciar el tratamiento de gonorrea, es importante considerar que *N.gonorrhoeae* se caracteriza por desarrollar resistencia a múltiples terapias de antibióticos y la sensibilidad de las cepas de gonococos a diferentes antibióticos es materia de permanente revisión. Las cefalosporinas son el tratamiento de elección en Chile (38) y Estados Unidos, administrado en una dosis de ceftriaxona 250 mg intramuscular y como alternativa azitromicina 2 gr VO por una vez.

### 5. ESTREPTOCOCO GRUPO B:

La infección connatal por Estreptococo Grupo B (EGB) o *Streptococcus agalactiae* sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y de mortalidad en los recién nacidos, tanto en Estados Unidos (39) como en el resto del mundo. EGB pertenece al grupo de estreptococo que corresponde al grupo B de Lancefield, según el patrón de hemólisis que estos presentan. El grupo B es aerobio facultativo, gram positivo, diplococo que se agrupa en cadenas y que crece en una variedad de medios bacteriológicos (figura 5). Entre 1 y 2% de las cadenas son no hemolíticas. Para poder mejorar el porcentaje de detección de muestras escasas desde sitios como zona genital o gastrointestinal, es que se utilizan una serie de medios de caldo de cultivos selectivos, dentro de los que se dentro de los que se encuentran medios Todd-Hewitt con o sin glóbulos rojos de oveja y con agentes antimicrobianos como ácido nalidixico y gentamicina o colistina.

**a) Epidemiología.** Portación asintomática. EGB se puede aislar desde el tracto genital o desde la zona baja del aparato intestinal de las embarazadas en porcentajes que varían entre un 15% a un 40%. Si la muestra es tomada desde el tercio inferior de la vagina y del recto, en vez del cuello uterino y si además, se utiliza un medio de cultivo selectivo, puede mejorar en un 30 a 50% la tasa de detección en la colonización de EGB. El hecho de tomar la muestra desde la semana 35 de embarazo también optimiza la sensibilidad para predecir colonización al momento del parto. En Chile las tasas de portación varían entre un 10 y 20% en

**FIGURA 5. STREPTOCOCCUS GRUPO B**

*Streptococcus Grupo B obtenido de flujo vaginal: En la tinción gram obsérvase el agrupamiento en cadena.*

estudios realizados en medios de cultivo selectivo (40,41). El principal reservorio de EGB es el tracto intestinal bajo y en general la proporción de aislamiento de recto versus vagina es mayor a uno, siendo el recto el sitio preciso para predecir portación crónica y posterior colonización del tracto genital (42). Se cree que existen también reservorios a nivel genital también, pero correspondería a grupos muy minoritarios de la población.

**Transmisión a Recién Nacido.** El recién nacido se coloniza con EGB a través de dos vías: una ascendente o *in utero*, y la otra al momento del parto. Sin mediar acción, la tasa de transmisión vertical de una madre colonizada a su hijo es alrededor de 50% (43) y aquellos recién nacidos cuyas madres tienen una colonización importante o bien factores de riesgo tienen mayor riesgo de desarrollar una infección invasiva de comienzo temprano. La colonización puede ser también observada en unidades de cuidado neonatal cuando existen hospitalizaciones prolongadas, o por propios miembros del grupo familiar, ambos casos por contaminación de las mucosas de los recién nacidos.

**b) Clínica.** EGB es el microorganismo aerobio más frecuente aislado como agente único o bien junto con una flora polimicrobiana, en pacientes que presentan un cuadro de endometritis postparto de inicio temprano. La mitad de los casos de bacteremia asociadas al embarazo se relacionan con infección del tracto genital superior, placenta o amnios, provocando como resultado la muerte fetal. Otras manifestaciones corresponden a bacteremia en un tercio de las pacientes y sin foco aparente, endometritis sin muerte fetal, coriamnionitis sin muerte fetal, neumonía y sepsis puerperal (44). Se estima que EGB es responsable del 15% de endometritis postparto, 15% de bacteremias puerperales y de 15% de infección de herida operatoria de cesárea (45). Los síntomas y signos de infección local por lo general, se presentan dentro de las primeras 48 hrs postparto. En aquellas pacientes que son portadoras de EGB y que tienen un parto vía cesárea, tienen más riesgo de endometritis, mayor número de rotura prematura de membranas y fiebre postparto si se

compara con el grupo de pacientes no colonizadas que tuvieron cesárea. Muchas de las manifestaciones clínicas de endometritis pueden no ser tan específicas, pudiendo presentar fiebre con o sin calofríos, decaimiento, sensibilidad uterina moderada y loquios de leve mal olor (46). Las complicaciones más severas de una endometritis como el absceso pélvico, *shock séptico* o la tromboflebitis pelviana son raras de observar durante una infección por EGB. Otra de las manifestaciones clínicas de EGB durante el embarazo corresponde a infección del tracto urinario en cualquier trimestre, siendo en la mayoría de los casos asintomática, pudiendo dar manifestaciones como cistitis o más raro aún, pielonefritis.

**c) Infección neonatal de inicio temprano.** Se define como aquella donde se desarrolla un cuadro de infección sistémica dentro de los primeros seis días de vida, teniendo una media de 12 horas de vida al momento del inicio del cuadro. Aquellos niños que nacen antes de las 37 semanas tienen mayor riesgo de desarrollar la enfermedad invasiva. Los tres cuadros principales en este grupo son septicemia o bacteremia (80-85%) sin foco aparente, neumonía (10%) y meningitis (5-10%) (44)

**d) Infección de inicio tardío.** Se presenta entre los 7 y 89 días de vida, con una media de 36 días. Se estima que un 50% de los niños afectados corresponden a pretérmino, con tasas de mortalidad de 3 a 5%. La bacteremia sin foco de infección aparente (65%) y la meningitis (25-30%) son las manifestaciones clínicas más frecuentes (44).

**e) Prevención de enfermedad de inicio temprano por EGB.** El primer reporte sobre el uso de profilaxis antibiótica endovenosa intraparto data del año 1980 y desde entonces, los distintos trabajos clínicos en esta área han logrado establecer que se produce una reducción efectiva en la transmisión vertical de EGB, medido tanto en el nivel de colonización del niño como de protección para la enfermedad de inicio temprano. Los estudios recientes muestran que la efectividad

de esta medida oscila entre 86 y 89% para prevenir la aparición de este cuadro (47). La tabla 6 muestra las indicaciones para profilaxis antibiótica en prevención de enfermedad EGB.

**f) Toma de muestra.** Tomar la muestra del tercio inferior de la vagina seguida del recto (atravesando el esfínter anal). Se puede utilizar una tórula o dos. Las muestras cervicales, perianales, perirectales no son adecuadas para la determinación de portación de EGB y no es necesario el uso de espéculo. Colocar la muestra en un medio de transporte adecuado (Stuart o Amies). La muestra es viable en el medio de transporte por un par de días a temperatura ambiente; sin embargo, el rescate de colonias declina más allá de uno a cuatro días, especialmente a temperaturas elevadas, lo que puede llevar a un falso negativo. Cuando sea posible, la muestra deberá ser refrigerada antes de procesarla. Se deberá indicar la solicitud específica para EGB y en aquellas pacientes que son alérgicas a penicilina, determinar el riesgo de anafilaxis. Cuando este riesgo es alto, se deberá solicitar específicamente antibiograma con estudio de resistencia para clindamicina y eritromicina.

**g) Tratamiento.** Penicilina y ampicilina han mostrado ser útiles en la prevención de infección por EGB. Las dosis de ambos antibióticos en la profilaxis intraparto están dirigidas a alcanzar nivel adecuados en la circulación fetal y en líquido amniótico evitando los potenciales niveles séricos de daño neurotóxico en la madre y en el feto. Esta administración debe ser al menos de cuatro horas antes del parto para lograr una prevención efectiva de transmisión de EGB. La eficacia de tratamientos alternativos a estos antibióticos en madres alérgicas a penicilina, para la prevención de enfermedad de inicio temprano, carece de estudios controlados. Se ha propuesto el uso de cefazolina, que tiene un espectro de acción con similar farmacodinamia que penicilina pero existe un 10% de la población alérgica a penicilina que presentará reacción de hipersensibilidad inmediata con el uso de este antibiótico.

**TABLA 6. INDICACIONES PARA USO DE ANTIBIÓTICO-PROFILAXIS EN LA PREVENCIÓN DE ENFERMEDAD INVASIVA POR EGB**

ANTIBIÓTICO-PROFILAXIS INDICADA	ANTIBIÓTICO-PROFILAXIS NO INDICADA
Hijo previo con enfermedad invasiva por EGB	Colonización en embarazo previo (salvo que tenga el embarazo actual indicación de profilaxis)
EGB en urocultivo presente en cualquier trimestre del embarazo actual	EGB en urocultivo en embarazos anteriores (salvo que tenga el embarazo actual indicación de profilaxis)
Cultivo positivo para EGB en examen realizado a la 35-37 sem	Cultivo negativo para EGB realizado a las 35-37 sem independiente de factores de riesgo
<i>Status</i> desconocido al momento del parto (cultivo no realizado, o incompleto o no se tiene resultado) con alguno de los siguientes factores: -Parto antes de las 37 sem -Membranas rotas $\geq 18$ hrs -Fiebre intraparto $\geq 38^{\circ}\text{C}$ -Test rápido (PCR, DNA) positivo para EGB	Cesárea programada antes del inicio del trabajo de parto en paciente con membranas íntegras, independiente del <i>status</i> de portadora o no de EGB e independiente de edad gestacional

Por otro lado, el uso de clindamicina, eritromicina o vancomicina carecen de estudios que señalen su uso óptimo para lograr niveles bactericidas en la circulación fetal y en el líquido amniótico (39). La figura 6 muestra el esquema de manejo en pacientes con o sin alergia a penicilina.

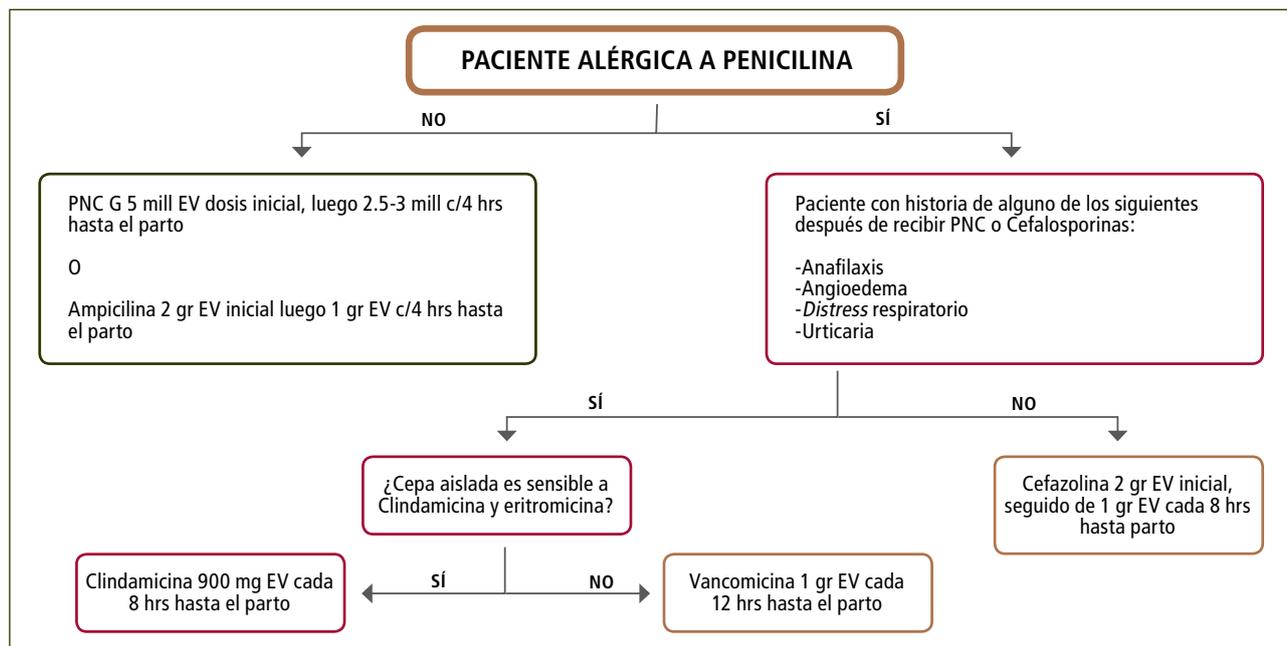
**SÍNTESIS**

Esta revisión abordó los principales microorganismos a los cuales el personal de salud se enfrenta en forma rutinaria y que pueden provocar alguna alteración tanto en la madre como en su futuro hijo. Se debe considerar que la flora comensal juega un rol fundamental en la mantención de un ambiente óptimo para el desarrollo de un embarazo sin patología y que su estudio avanza día a día en la identificación

de sus componentes esenciales, considerando además que pudiesen existir variaciones en diversas poblaciones.

La sospecha oportuna de infecciones clásicas como *C.trachomatis* o *Neisseria gonorrhoeae* y su tratamiento efectivo asegurarán un resultado reproductivo exitoso. Por otro lado, si bien aún no existen protocolos formales de manejo de la infección connatal por Estreptococo Grupo B, el manejo de embarazadas portadoras de EGB a través de estas pautas ya probadas en Estados Unidos da la tranquilidad de una reducción exitosa de la enfermedad de tipo invasiva por EGB en RN, en la espera de un programa nacional aplicable a toda la población que nos permita una monitorización e identificación adecuada de toda la población embarazada.

**FIGURA 6. ESQUEMA DE MANEJO ANTIBIÓTICO EN PACIENTES PORTADORAS DE EGB AL TÉRMINO DEL EMBARAZO**



**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Plitt SS, Garfein RS, Gaydos CA, Strathdee SA, Sherman SG, Taha TE. Prevalence and correlates of chlamydia trachomatis, neisseria gonorrhoeae, trichomonas vaginalis infections, and bacterial vaginosis among a cohort of young injection drug users in Baltimore, Maryland. Sex Transm Dis 2005;32(7):446-453.
2. Schwebke JR. Gynecologic consequences of bacterial vaginosis. Obstet Gynecol Clin North Am 2003;30(4):685-694.
3. Sewankambo N, Gray RH, Wawer MJ, Paxton L, McNaim D, Wabwire-Mangen F, et al. HIV-1 infection associated with abnormal vaginal flora morphology and bacterial vaginosis. Lancet 1997;350(9077):546-550.
4. Taha TE, Hoover DR, Dallabetta GA, Kumwenda NI, Mtimavalye LA, Yang LP, et al. Bacterial vaginosis and disturbances of vaginal flora: association with

- increased acquisition of HIV. AIDS 1998; 12(13):1699-1706.
5. Lamont RF, Sobel JD, Akins RA, Hassan SS, Chaiworapongsa T, Kusanovic JP, Romero R. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques. BJOG. 2011 Apr; 118(5):533-49.
6. Gotsch F, Romero R, Kusanovic JP, Mazaki-Tovi S, Pineles BL, Erez O, et al. The fetal inflammatory response syndrome. Clin Obstet Gynecol 2007; 50(3):652-683.
7. Larsen B & Monif GRG. Understanding the bacterial flora of the female genital tract. Clin Infect Dis 2001; 32: e69ee77.
8. Martín R, Soberón N, Vázquez F, y Suárez J E. La microbiota vaginal: composición, papel protector, patología asociada y perspectivas terapéuticas. Enferm Infecc Microbiol Clin 2008;26(3):160-7

9. Skarin A, Sylwan J. Vaginal lactobacilli inhibiting growth of *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* and other bacterial species cultured from vaginal content of women with bacterial vaginosis. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand B* 1986;94(6):399-403.
10. Hawes SE, Hillier SL, Benedetti J, Stevens CE, Koutsky LA, Wolner-Hanssen P, et al. Hydrogen peroxide-producing lactobacilli and acquisition of vaginal infections. *J Infect Dis* 1996; 174(5):1058-1063.
11. Aroutcheva AA, Simoes JA, Faro S. Antimicrobial protein produced by vaginal *Lactobacillus acidophilus* that inhibits *Gardnerella vaginalis*. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2001; 9(1):33-39
12. Ng SC, Hart AL, Kamm MA, Stagg AJ, Knight SC. Mechanisms of action of probiotics: recent advances. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15(2):300-310.
13. Marrazzo JM, Antonio M, Agnew K, Hillier SL. Distribution of genital *Lactobacillus* strains shared by female sex partners. *J Infect Dis* 2009;199(5):680-683
14. Brocklehurst P, Gordon A, Heatley E, Milan SJ. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. Jan 31 2013;1:CD000262
15. E Lillo G., S Lizama I., J Medel C. y M. A Martínez T. Diagnóstico de vaginosis bacteriana en un consultorio de planificación familiar de la Región Metropolitana, Chile. *Rev Chil Infect* 2010; 27 (3): 199-203
16. Leitch H, Kiss H. Asymptomatic bacterial vaginosis and intermediate flora as risk factors for adverse pregnancy outcome. *Best Pract Res in Clin Obstet Gynecol*. 2007; 21:375-390
17. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KC, Eschenbach D, Holmes KK. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med*. Jan 1983;74(1):14-22
18. Nugent, RP; Krohn, MA; Hillier, SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *Journal of clinical microbiology* 1991;29 (2): 297-301
19. Mittal V, Jain A, Pradeep Y. Development of modified diagnostic criteria for bacterial vaginosis at peripheral health centres in developing countries. *J Infect Dev Ctries*. May 14 2012;6(5):373-7.
20. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted disease treatment guidelines 2010. Accesado en <http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/vaginal-discharge.htm#a1> Junio 2014
21. Brocklehurst P, Gordon A, Heatley E, Milan SJ. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Published Online*: 31 January 2013 Accesado en <http://summaries.cochrane.org/CD000262/antibiotics-for-treating-bacterial-vaginosis-in-pregnancy> Junio 2104
22. Larsen B, Hwang J, Mycoplasma, Ureaplasma, and Adverse Pregnancy Outcomes: A Fresh Look. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, vol. 2010, Article ID 521921, 7 pages, 2010. doi:10.1155/2010/521921
23. Sobel J, Wiesenfeld H, Martens M, et al.: Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. *N Engl J Med*. 2004 351:876-883
24. Sobel J, Faro S, Force R, et al: Vulvovaginal candidiasis: epidemiology, diagnostic, and therapeutic considerations. *Am J Obstet Gynecol*. 1998 178:203-211
25. Duff P. Maternal and Fetal Infections. Creasy R, Resnik R. *Maternal-Fetal Medicine Principles and Practice*. (7th Edition) Filadelfia: Elsevier Saunders. 2014 p 802-811
26. Nyirjesy P. Vulvovaginal candidiasis and bacterial vaginosis. *Infect Dis Clin North Am*. Dec 2008;22(4):637-52,
27. Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 59 2010 (RR-12):1-111
28. Rogue H, Abdelhak Y, Young BK: Intra-amniotic candidiasis: case report and meta-analysis of 54 cases. *J Perinat Med*. 1999 27:253-262
29. Chlamydia screening among sexually active young female enrollees of health plans -United States Centers for Disease Control and Prevention., 2000-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. Apr 17 2009;58(14):362-5
30. Huneus, A, Pumarino, M, Schilling, A, et al. Prevalencia de Chlamydia trachomatis y *Neisseria gonorrhoeae* en adolescentes chilenas. *Revista médica de Chile*, 2009 137(12), 1569-1574.
31. Andrews W, Goldenberg R, Mercer B, et al.: The Preterm Prediction Study: association of second trimester genitourinary chlamydial infection with subsequent spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 183:662-668
32. Sweet RL, Landers D, Walker C, et al.: Chlamydia trachomatis infection and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1987 156:824-833
33. Jain S: Perinatally acquired Chlamydia trachomatis associated morbidity in young infants. *J Matern Fetal Med*. 1999 8:130-133
34. Valencia C, Prado V, Ríos M, et al. Prevalencia de Chlamydia trachomatis en conjuntivitis neonatal determinada mediante las técnicas de inmuno- fluorescencia y amplificación génica. *Revista médica de Chile*, 2000 128(7), 758-765
35. Martínez, A. Diagnóstico microbiológico de Chlamydia trachomatis: Estado actual de un problema. *Revista chilena de infectología*, 2001 18(4), 275-284
36. Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 59 (RR-12):1-111
37. Blatt A, Lieberman J, Hoover D, Kaufman H. Chlamydial and gonococcal testing during pregnancy in the United States. *Am J Obstet Gynecol*. Jul 2012;207(1):55.e1-8
38. Normas de manejo y tratamiento de las infecciones de transmisión sexual (ITS) Norma General Técnica N°103 del Ministerio de Salud Aprobada por Decreto Exento N° 424 del 17 de julio de 2008 República de Chile Edición: 2.000 ejemplares - Julio 2008 Re-edición: 1.000 ejemplares - Noviembre 2008 Impresión: Editorial Atenas Ltda.
39. CDC. Trends in perinatal group B streptococcal disease-United States, 2000-2006. *MMWR* 2009;58:109-12
40. Martínez MA, Reid I. Diagnóstico de *Streptococcus agalactiae* (grupo B) de muestras vaginales. *Rev Chil Infect* 1995; 12:160-3
41. Guzmán A, Abarzúa F, Belmar C, et al. Resultados de la aplicación del protocolo basado en screening para la búsqueda de *Streptococcus agalactiae* en el tercer trimestre del embarazo. Posible impacto sobre la sepsis neonatal precoz por este agente. *Rev Chil Infect* 2001; 18: 187-92
42. Dillon H, Gray E, Pass M, et al: Anorectal and vaginal carriage of group B streptococci during pregnancy. *J Infect Dis* 1982; 145:794-799
43. Schuchat A, Oxtoby M, Cochi S, et al: Population-based risk factors for neonatal group B streptococcal disease: Results of a cohort study in metropolitan Atlanta. *J Infect Dis* 1990; 162:672-677
44. Phares C, Lynfield R, Farley M, et al: Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999-2005. *JAMA* 2008; 299:2056-2065
45. Gibbs R, Roberts D: Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 27-2007: A 30-year-old pregnant woman with intrauterine fetal death. *N Engl J Med* 2007; 357:918-925
46. Gibbs R, Blanco J: Streptococcal infections in pregnancy: A study of 48 bacteremias. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140:405-411
47. Matorras R, Garca-Perea A, Omeaca F et al. Intrapartum chemoprophylaxis for early-onset group B streptococcal disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991; 40:57-62

El autor declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

# ENFERMEDAD PERIODONTAL Y EMBARAZO. REVISIÓN DE LA LITERATURA

## PERIODONTAL DISEASE IN PREGNANCY. A LITERATURE REVIEW

DRA. MARÍA DE LOS ÁNGELES HERANE B. (1), DR. CARLOS GODOY C. (2) DR. PATRICIO HERANE C. (3)

1. Cirujano-dentista, especialista en Periodoncia, Universidad de Los Andes.
2. Cirujano-dentista, especialista en Periodoncia e Implantología Universidad de Chile. Profesor Instructor de Postítulo Facultad de Odontología Universidad de Chile.
3. Cirujano-dentista, especialista en Periodoncia, UCLA. Docente Postítulo de Periodoncia e Implantología, Universidad Finis Terrae.

Email: mangelherane@gmail.com, cgodoy@periodoncia.cl, patricioherane@mi.cl

### RESUMEN

*La gingivitis del embarazo es una enfermedad inflamatoria producida por bacterias con una alta prevalencia, que va del 35 al 100%, según estudios. La severidad de la gingivitis aumentó gradualmente y alcanzó su peak en el tercer trimestre, seguido por una súbita disminución de la severidad en postparto, el cual se correlacionó con un aumento gradual en el nivel plasmático de progesterona y niveles de estrógenos que alcanzan su peak en el tercer trimestre y que sufren una repentina caída después del postparto. La asociación entre gingivitis y aumento de los esteroides sexuales sistémicos ha sido extensamente reportada y los mecanismos biológicos detrás de este florido estado inflamatorio han sido estudiados por décadas. Este artículo muestra el rol de las hormonas sexuales femeninas en la gravedad de la gingivitis aunque la higiene bucal sea buena constantemente.*

*Palabras clave: Enfermedad periodontal, embarazo, hormonas sexuales femeninas, granuloma biogénico, periodontal/patógenos.*

### SUMMARY

*A literature review on periodontal disease in pregnancy was performed in order to corroborate the current*

*thinking on the subject, given that female sex hormones are a determining factor in periodontal disease; growth during pregnancy causes vascular, cellular, microbiological and immunological alterations that condition a clinical response different from the rest of the patients. Pregnancy-associated gingivitis is a bacterial-induced inflammatory disease with a remarkably high prevalence ranging from 35% to 100% across studies. The severity of gingivitis gradually increased and reached its peak in 3rd trimester followed by sudden decline in the severity in postpartum which correlated with gradual increase in the plasma level of progesterone and estrogen levels to reach their peak in the 3rd trimester and sudden fall after the postpartum. The association between periodontal disease and increases in systemic sex steroids has been extensively reported and the biological mechanisms underlying this florid inflammatory state have been examined over several decades. This article shows the role of female sex hormones in aggravating periodontal condition even though the oral hygiene remains fairly good constantly.*

*Key words: Periodontal disease, pregnancy, steroid hormones, piogenic granuloma, periodontal pathogens.*

## INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Periodontal es una infección crónica producida por bacterias anaerobias que crecen dentro del surco gingival. La gingivitis es la forma más leve de enfermedad periodontal; es una condición inflamatoria causada fundamentalmente por placa bacteriana acumulada en los dientes adyacentes a la encía, sin comprometer las estructuras de soporte subyacentes. Por otra parte, la periodontitis es una infección bacteriana que resulta en una inflamación crónica de los tejidos, caracterizada por sangrado gingival, formación de sacos periodontales, destrucción del tejido conectivo y reabsorción ósea alveolar (5).

Las bacterias relacionadas con la Enfermedad Periodontal son generalmente bacilos gram negativos, con algunas formas cocáceas y una gran cantidad de espiroquetas (5). Se han aislado cerca de 500 especies bacterianas de la placa subgingival sin embargo, se sabe que sólo un pequeño porcentaje de éstas son consideradas agentes etiológicos de la Enfermedad Periodontal (18). Los principales microorganismos asociados con esta condición son (38): *Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Bacteroides forsythus* (Bf), *Treponema denticola* (Td), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa), *Fusobacterium nucleatum* (Fn), *Prevotella intermedia* (Pi).

Los antígenos bacterianos, como Lipopolisacáridos (LPS) y/o endotoxinas, a través de la habilidad que poseen de ingresar en los tejidos periodontales, activan a los sistemas de defensa del huésped, induciendo cambios patológicos en relación a una respuesta inflamatoria crónica (92). Los tejidos periodontales inflamados producen cantidades significativas de citoquinas proinflamatorias, principalmente interleuquina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleuquina 6 (IL-6), prostaglandina E2 (PGE2) y factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF -  $\alpha$ ), (8) los que promueven la liberación de enzimas tisulares causando la destrucción de la matriz extracelular y del hueso alveolar (36).

La inducción de la respuesta inmune del hospedero es gatillada por la interacción de patógenos con receptores de reconocimiento de patógenos codificados en la línea germinal (1). A través de su evolución, los diferentes microorganismos patógenos han conservado algunas secuencias importantes para su supervivencia. A su vez el sistema inmune humano ha tenido en cuenta este sistema y se ha aprovechado de la situación, tomando estas secuencias como moléculas de reconocimiento, las cuales han sido llamadas *Pathogen Associated Molecular Patterns* (PAMPs) o Patrones Moleculares Asociados a Patógenos (PMAP) (41). A su vez, el sistema inmune innato representado por macrófagos, células endoteliales, células epiteliales y células presentadoras de antígenos, guardan dentro de su estructura proteínas tanto solubles como de superficie, que cumplen la función de moléculas complementarias para los PMAPs, las cuales llevan el nombre de Receptores de Reconocimiento de Patrones (RRP) (41).

Los *Toll Like Receptors* (TLR) o receptores tipo toll forman parte del sistema RRP y su importancia radica en su capacidad para reconocer PAMPs (13). Estos receptores permiten a las células portadoras

discriminar entre lo propio y lo extraño según el tipo de señal que se transmite al interior de la célula. La estimulación de los TLR puede llevar a la detección de invasión de microorganismos tales como bacterias, hongos, virus y protozoos, activación de la respuesta inmune innata, subsecuente activación y modulación de la inmunidad adaptativa y consecutivamente gatillar la respuesta de defensa del hospedero. Así, el huésped puede detectar microorganismos invasivos y consecuentemente puede generar una fuerte respuesta inflamatoria para eliminar el agente infeccioso o fuente (43).

No obstante, se ha mostrado que los patógenos periodontales son necesarios pero no suficientes para que se produzca la Enfermedad Periodontal (39). La presencia de microorganismos es crucial en la Enfermedad Periodontal inflamatoria pero su progresión está relacionada con factores de riesgo basados en el huésped (5). La Enfermedad Periodontal es, en realidad, consecuencia de la interacción de factores genéticos, ambientales, microbianos y factores propios del huésped (49). Entre estos factores se encuentran las variaciones hormonales que experimentan las mujeres en situaciones fisiológicas, como ocurre durante el embarazo. Dichas variaciones hormonales producen cambios significativos en el periodonto, principalmente en presencia de inflamación gingival inducida por placa bacteriana preexistente (8).

La etiología a través de la cual las hormonas sexuales esteroideas femeninas, principalmente estrógeno y progesterona, afectan el periodonto, principalmente durante el embarazo, es variada (8). Sus efectos a nivel del tejido gingival son diversos (4).

Se ha observado que los cambios inflamatorios en el periodonto durante el embarazo comienzan el segundo mes de gestación y alcanzan su punto máximo en el octavo mes; luego se observa una brusca disminución en relación a una disminución concomitante en la secreción de estrógeno y progesterona (23).

## EMBARAZO Y ENFERMEDAD PERIODONTAL

Las variaciones hormonales que experimentan las mujeres en situaciones fisiológicas como la pubertad, menstruación, embarazo y menopausia; y no fisiológicas como la terapia de reemplazo hormonal y el uso de anticonceptivos orales, producen cambios significativos a nivel del periodonto, especialmente en presencia de inflamación gingival inducida por placa bacteriana preexistente. Las modificaciones en el nivel hormonal ocurren cuando el lóbulo anterior de la hipófisis secreta Hormona Folículo Estimulante (FSH) y Hormona Luteinizante (LH), que dan como resultado la maduración del ovario y la producción cíclica de estrógeno y progesterona (8).

## GINGIVITIS Y EMBARAZO

La gingivitis del embarazo (figura 1) es una inflamación proliferativa, vascular e inespecífica con un amplio infiltrado inflamatorio celular.

**FIGURA 1. GINGIVITIS DEL EMBARAZO GENERALIZADA**



Clinicamente se caracteriza por una encía intensamente enrojecida que sangra con facilidad, engrosamiento del margen gingival e hiperplasia de las papilas interdentarias, que pueden dar lugar a la formación de pseudosacos periodontales. Las zonas anteriores y los sitios interproximales generalmente se ven más afectados (11) (figura 1).

La gingivitis del embarazo es extremadamente común y afecta entre un 35-100% de todas las mujeres embarazadas (18, 22).

Los cambios inflamatorios comienzan durante el segundo mes de gestación y alcanzan su punto máximo en el octavo mes, luego se observa una brusca disminución en relación a una disminución concomitante en la secreción de hormonas sexuales esteroides (23).

Estudios han mostrado que la prevalencia y severidad de la inflamación gingival es significativamente mayor durante el embarazo al compararla con la inflamación gingival presente posterior al parto.

Se han realizado estudios para determinar los factores de riesgo asociados con la progresión de la Enfermedad Periodontal durante el embarazo.

Moss y colaboradores (9) examinó 891 mujeres embarazadas en dos oportunidades: antes de la 26 semana de gestación y 48 horas posterior al parto. Las mujeres que presentaron progresión de su condición periodontal eran principalmente jóvenes, de mayor peso, raza africana, fumadoras, solteras y sin seguro médico. La progresión ocurrió con mayor frecuencia en sitios interproximales de premolares y molares (9).

Taani y colaboradores (42) evaluó la condición periodonatal de las embarazadas en relación a variables clínicas (edad gestacional, embarazos previos y antecedentes de vómito durante el embarazo) y socio-demográficas (edad, nivel educacional y profesional). La muestra consistió en 200 mujeres embarazadas y 200 controles no

embarazadas. Observaron que la edad, el bajo nivel educacional y el desempleo se asociaron con mayores niveles de inflamación gingival. Estos parámetros clínicos aumentaban en forma paralela al embarazo, alcanzando su *peak* a los ocho meses de gestación. Las multíparas presentaron niveles más altos de inflamación que las primíparas. Las mujeres que vomitaban durante el embarazo también presentaron mayores índices de inflamación gingival. Se concluyó que los síntomas de la inflamación gingival se agravan durante el embarazo y que están relacionados con la edad, el bajo nivel educacional y el desempleo (42).

Junto a los cambios gingivales, debido a una mayor respuesta inflamatoria durante el embarazo, entre un 0,5-9,6% de las mujeres embarazadas presenta un agrandamiento gingival localizado conocido como Granuloma Piogénico (6) (figura 2).

**FIGURA 2. GRANULOMA PIÓGENO A NIVEL PAPILAR ENTRE PRIMER Y SEGUNDO MOLAR SUPERIOR**



**El Granuloma Piogénico** se desarrolla como resultado de una respuesta inflamatoria exagerada ante un estímulo irritativo, el que en la mayoría de los casos, es tártaro. Clínicamente corresponde a una masa de crecimiento exofítico con una base sesil o pedunculada que se extiende desde el margen gingival o en la mayoría de los casos desde de los tejidos interproximales en la zona maxilar anterior. Crece rápidamente, sangra fácil y puede variar su color desde púrpura-rojizo a azul intenso. La encía se ve afectada en un 70% de los casos, seguida por la lengua, labios y mucosa bucal. Luego del parto generalmente la lesión disminuye su tamaño o desaparece completamente (8).

En general se cree que las hormonas sexuales femeninas desempeñan un papel importante en la patogenia del Granuloma Piogénico, debido a su mayor prevalencia en mujeres con altos niveles hormonales y a la regresión de la lesión luego del parto. Sin embargo, niveles hormonales aumentados en forma aislada, no pueden causar la lesión ya que esta solamente ocurre en sitios con irritantes locales y puede ser prevenida removiendo estos irritantes. A pesar de que estudios han confirmado

el rol agresivo de las hormonas sexuales en su desarrollo, la patogenia molecular del Granuloma Piogénico durante el embarazo aún no está clara (21,39).

Estudios han mostrado que algunos factores angiogénicos, como el crecimiento endotelial (VEGF) y el factor básico de crecimiento de fibroblasto (b FGF), se encuentran en mayor cantidad en tejidos afectados con Granuloma Piogénico en relación a tejidos sanos (49). Se ha sugerido que los macrófagos serían la principal fuente de liberación y síntesis de estos factores angiogénicos (40).

Es esencial determinar si las hormonas sexuales pueden afectar la expresión de estos factores angiogénicos y además de citoquinas proinflamatorias y contribuir de esta manera, en la formación del Granuloma Piogénico. La mayoría de las respuestas inflamatorias son autolimitadas bajo condiciones fisiológicas normales, lo que restringe la destrucción de los tejidos del huésped. La apoptosis de los leucocitos es uno de estos mecanismos que detienen la respuesta inflamatoria. Es por eso que otro tema de interés es determinar si las hormonas esteroides femeninas protegen a los monocitos/macrófagos de la apoptosis y de esta forma se prolonga y acentúa la angiogénesis inflamatoria (51).

### **HORMONAS ESTEROIDES SEXUALES FEMENINAS Y ENFERMEDAD PERIODONTAL**

La etiología a través de la cual las hormonas sexuales esteroides femeninas afectan el periodonto, especialmente durante el embarazo, es variada. La encía humana contiene receptores para estrógeno y progesterona y por lo tanto, un incremento plasmático de estas hormonas resulta en un aumento y acumulación de ellas en los tejidos gingivales (8).

Las hormonas esteroides son moléculas hidrofóbicas que se unen a proteínas receptoras intracelulares, localizadas en el citoplasma y en la membrana nuclear (11). Estudios (47,48) han mostrado que en el tejido gingival existen receptores para estrógenos y progesterona localizados en las capas basal y espinosa del epitelio gingival, en los fibroblastos del tejido conectivo, en las células endoteliales y pericitos de la lámina propia (47,48).

Existe evidencia científica que implica al periodonto como un tejido blanco sobre el cual actúan las hormonas esteroides no obstante, la relación específica de estas hormonas con endocrinopatías periodontales sigue siendo un enigma. El papel de las hormonas en las enfermedades periodontales es poco claro sin embargo, diversas explicaciones se han formulado en un intento por describir cómo afectan a los tejidos del periodonto (7).

Hasta la fecha, las explicaciones más utilizadas para describir la acción de las hormonas en el periodonto se han centrado en los efectos de las hormonas en la vascularización, en células específicas del periodonto, en los microorganismos y en el sistema inmune (7).

Es así como sus efectos a nivel del tejido gingival son variados y tienden a ser clasificados en cuatro grandes grupos: cambios vasculares, cambios celulares, cambios microbiológicos y cambios inmunológicos (4).

**1. Cambios vasculares:** Altos niveles de estrógeno y progesterona afectan la microvascularización gingival, aumentando la permeabilidad vascular y produciendo un aumento en la severidad de gingivitis durante el embarazo (24). En las mujeres, el estrógeno en concentraciones fisiológicas, es la principal hormona esteroidea femenina responsable de las alteraciones de los vasos sanguíneos. En contraste con los principales efectos inducidos por los estrógenos en los vasos sanguíneos, la progesterona puede tener poco o ningún efecto en la vascularización. Se ha observado que la progesterona probablemente antagoniza la acción de los estrógenos al reducir el número de receptores de estrógeno (25). Sin embargo, en la encía y otros tejidos intraorales no periodontales, hay mayor cantidad de evidencia acerca de la progesterona afectando la vascularización local que los estrógenos (8).

Los efectos del estrógeno y de la progesterona en la vascularización gingival podrían potencialmente explicar el aumento en el edema, eritema, exudado de Fluido Gingival Crevicular (FGC) y hemorragia de los tejidos gingivales durante el embarazo (8).

O'Neil y colaboradores (34) mostró que entre las semanas 14 y 30 de gestación, a pesar de disminuir la cantidad de placa bacteriana, hay un aumento de la inflamación gingival. Esto implica la existencia de un factor adicional a la placa bacteriana para explicar la extensión de la inflamación. Se ha registrado un aumento en los niveles plasmáticos de estrógeno y progesterona entre las semanas 14 y 30 de embarazo sin embargo, no es posible mostrar una asociación directa entre estos aumentos y el incremento de inflamación gingival (34).

Varios estudios clínicos han correlacionado altos niveles de FGC con la presencia de hormonas sexuales esteroides, lo que indica que estas hormonas afectan la permeabilidad vascular en el surco gingival.

Hugoson observó que la cantidad de FGC en mujeres embarazadas se eleva en un 54% al compararlo con el nivel de FGC en mujeres posterior al parto (controles) (12).

Lindhe y colaboradores (20) investigó el efecto de la administración repetida de estrógeno y progesterona en perros con gingivitis, en relación a la cantidad de exudado gingival. Se les inyectó a hembras 1 mg de estrógeno cada dos días y 25 mg de progesterona todos los días y se midió la cantidad de exudado gingival. Se mostró que la administración de estrógeno y progesterona en perros con gingivitis crónica causa un aumento en la cantidad de exudado gingival. Al finalizar la administración hormonal se produjo un marcado y rápido descenso en el nivel de FGC. Este aumento y descenso en la cantidad de FGC en relación al aumento y descenso de los niveles hormonales, indican que las hormonas sexuales esteroides femeninas afectan la permeabilidad de los vasos sanguíneos dento-gingivales (20).

Se cree que los macrófagos son la principal fuente de PGE2 en el FGC. La PGE2 es considerada un mediador inflamatorio clave en la Enfermedad Periodontal y se ha observado que altos niveles de progesterona durante el embarazo estimulan la producción de PGE2, generando posiblemente un aumento en la inflamación gingival (30).

También se ha investigado el efecto local de las hormonas sexuales femeninas en la proliferación vascular. Lindhe y colaboradores (19) observó mediante microangiografía, la microarquitectura vascular de la oreja de conejo y observaron que el estrógeno y la progesterona estimulan la proliferación vascular en el sitio primario del micro trauma (inyección) (19).

Al analizar los resultados de los estudios en relación al tema, se debe hacer con precaución, ya que muchos de ellos utilizan dosis farmacológicas significativamente más altas de estrógenos y progesterona (400.000.000 y 1.000.000 veces respectivamente la concentración plasmática encontrada en mujeres no embarazadas) en modelos animales y además se determinan los efectos hormonales en tejidos no periodontales (26).

No obstante, cada uno de los efectos elaborados tiende a contribuir a una mayor inflamación en el tejido gingival. Es evidente que se requiere de mayor investigación para comprender plenamente las alteraciones vasculares gingivales, inducidas por cambios en los niveles hormonales, que se expresan clínicamente con un aumento de la inflamación gingival.

**2. Cambios celulares:** Altos niveles de estrógeno durante el embarazo generan cambios en la queratinización del epitelio gingival, disminuyendo la efectividad de la barrera epitelial ante el ataque bacteriano (3). Se ha mostrado que las hormonas sexuales directa e indirectamente influyen en la proliferación celular, diferenciación y crecimiento de ciertos tejidos, incluyendo queratinocitos y fibroblastos de la encía (7). Existen dos teorías en relación a la acción que pueden desempeñar las hormonas sexuales esteroideas femeninas sobre estos dos tipos celulares: a) alterar la efectividad de la barrera epitelial a la invasión bacteriana; b) afectar la mantención y reparación del colágeno (8).

Se ha visto que el estrógeno estimula la proliferación epitelial y aumenta la queratinización de la mucosa vaginal (5). Existe evidencia que las hormonas sexuales tienen un efecto similar en la mucosa oral y en el epitelio gingival. Se ha observado una reducción en la queratinización del epitelio gingival en mujeres postmenopausia con bajos niveles de estrógeno plasmático (45).

Alterando el recambio del colágeno, los estrógenos estimulan la proliferación de fibroblastos gingivales junto con la síntesis y maduración del tejido conectivo gingival (27). En contraste, Lundgren mostró que la progesterona altera la producción de colágeno en la encía, resultando en una reducción en el potencial de reparación y mantenimiento (24).

Christoffers y colaboradores (9) realizó un estudio para determinar el efecto del estrógeno y la progesterona en la proliferación de fibroblastos gingivales de personas sanas y diabéticas (tipo II). La progesterona, en concentraciones de 50 y 100 microg/ml, redujo significativamente el crecimiento celular en ambos grupos (9).

Se ha visto que las hormonas esteroideas aumentan la tasa de metabolismo del folato en la mucosa oral. (44) El folato es requerido para la mantención de los tejidos y por lo tanto, un aumento en su metabolismo puede repletar la capacidad de almacenamiento de folato e inhibir la reparación tisular (28).

Como se ha observado, los cambios gingivales inflamatorios producidos en la mujer durante el embarazo raramente progresan a periodontitis y usualmente se resuelven luego del parto. En relación a este tema se ha encontrado un interesante estudio que podría ayudar a su entendimiento.

Lapp y colaboradores (17) realizó un estudio para determinar si elevados niveles de progesterona durante el embarazo son capaces de inhibir algunas Metaloproteinasas de la Matriz (MMP); responsables de la destrucción periodontal. Cultivó fibroblastos con/sin progesterona y utilizó IL-1 $\beta$  para iniciar la respuesta inmune y la producción de MMP. Se observó que la progesterona reducía en forma significativa la producción de MMP en respuesta a IL-1 $\beta$ . Estos resultados sugieren que altos niveles de progesterona plasmática son capaces de reducir la respuesta colagenolítica ante estímulos inflamatorios (17).

**3. Cambios microbiológicos:** La gingivitis es considerada principalmente una enfermedad de origen infeccioso modulada por factores sistémicos y ambientales. Por lo tanto, es natural asumir que la inflamación gingival observada en períodos de alta concentración plasmática de hormonas esteroideas se debe a una alteración inducida en la flora microbiana del surco gingival (26).

Kornman y Loesche (16) observaron durante el segundo trimestre de embarazo un aumento significativo en el Índice Gingival (GI) y sangramiento al sondaje. Al mismo tiempo detectaron un aumento en la proporción de bacterias anaerobias en relación a aerobias y en el nivel de *Prevotella intermedia*. Las muestras de placa subgingival durante el segundo trimestre de embarazo presentaron una cantidad significativamente mayor de estrógeno y progesterona que las muestras de placa de otros períodos del embarazo. El estrógeno y la progesterona fueron selectivamente acumulados por la *Prevotella intermedia*. Durante el tercer trimestre la inflamación gingival y el nivel de *Prevotella intermedia* disminuyeron en forma paralela (16).

La vitamina K o la menadiona, un análogo de la vitamina K, es esencial para el crecimiento de algunas especies bacterianas (*B.Melaninogenicus* y *B.Asaccharolyticus*). Similitudes estructurales entre vitamina K, estrógeno y progesterona sugieren la posibilidad de que las hormonas esteroideas son capaces de sustituir los componentes de la vitamina K

necesarios para el crecimiento y desarrollo algunos microorganismos. Es por esto que Kornman y colaboradores aisló muestras de placa subgingival en embarazadas y evaluó el crecimiento de estos organismos en presencia de estrógeno o progesterona y en ausencia de menadiona. Se observó que la *Prevotella intermedia* no crecía en ausencia de menadionina. Sin embargo, al sustituir la menadionina por estrógeno (2.91 Um) y progesterona (5.8 y 8.7 Um) el crecimiento observado fue similar al con menadiona (15).

Muramatsu y colaboradores (33) observó que a partir del tercer mes hasta el quinto mes de gestación, la inflamación gingival y los niveles de *Prevotella intermedia* incrementan conjuntamente. El porcentaje de *Prevotella intermedia* aumentó en el cuarto mes de embarazo al elevarse la concentración hormonal en saliva. La concentración hormonal alcanzó su *peak* en el noveno mes. Posteriormente, la proporción de *Prevotella intermedia* disminuyó (33).

Sin embargo, no todos los estudios han corroborado estos hallazgos. Yokoyama y colaboradores (50) no encontró relación entre el nivel de *Prevotella intermedia* y de estrógenos en la saliva. Observó una mayor concentración de *Campylobacter rectus* en mujeres embarazadas en relación a no embarazadas; y este aumento se correlacionó con una mayor cantidad de estrógenos (50).

Adriaens y colaboradores (4) no observó cambios en los niveles de bacterias asociadas a periodontitis durante el embarazo. Sólo detectó un aumento de *Neisseria mucosa*. Se mostró una correlación positiva entre sangramiento al sondaje y concentración de *Porphyromona gingivalis* y *Tanarella forsythia* únicamente en la doceava semana de gestación (4).

**4. Cambios inmunológicos:** Se ha visto que los estrógenos pueden modular algunas enfermedades autoinmunes. Altos niveles de estrógeno sanguíneo se han relacionado con respuestas de anticuerpos aumentadas. Aquellas enfermedades en las que los anticuerpos (TH2 o inmunidad humoral) juegan un papel importante (por ejemplo el lupus eritematoso) se exacerban; mientras que las enfermedades en las que la inmunidad celular (TH1) juega un papel importante (por ejemplo la artritis reumatoide), remiten (26).

Una posible explicación a estos fenómenos reside en los cambios hormonales que ocurren durante el embarazo. El aumento de la concentración de progesterona y estrógeno causa un descenso de IL-2 e interferón - (TH1), mientras que se mantiene la concentración de IL- 4,5 y 10 (TH2) en la interfase materno-fetal. Esta alteración en la concentración de interleuquinas produce un desplazamiento del equilibrio TH1/TH2 hacia un predominio de TH2 y por lo tanto, un incremento de la inmunidad humoral y un descenso de la celular (46).

Se han encontrado receptores para estrógenos en los timocitos y en las células epiteliales del timo. La inyección de estrógenos va seguida de la atrofia del timo y por lo tanto, se produce una reducción del número de linfocitos T CD4 y T CD8. También

se han registrado receptores de estrógeno, intracelulares y de membrana, en los linfocitos T CD4 y T CD8 (46).

La ovariectomía en ratones hembras se acompaña de un aumento del número de linfocitos B en la médula ósea y la administración de estrógenos compensa el aumento (46). Por lo tanto, los estrógenos reducen el número de linfocitos T CD4+ y T CD8+ e incrementan la actividad de los linfocitos B, así como la producción de IgM e IgG (46).

Dahab y colaboradores (1) observó una disminución en los porcentajes de células T CD3, T CD4 y linfocitos B en la sangre periférica y en los tejidos gingivales durante el embarazo. Además las embarazadas presentaron mayor inflamación gingival que el grupo control (1).

Raber-Durlacher colaboradores (35) estudió la respuesta inmunohistológica de ocho mujeres en relación al desarrollo de gingivitis experimental durante el embarazo y posterior al parto. La cantidad de células T CD1 (principalmente células de Langerhans) en el epitelio oral fue más alta durante el embarazo. Sin embargo, en el epitelio surcular estas células tendieron a disminuir durante el embarazo al compararlas con el postparto. El número de T CD4 permaneció aumentado en el epitelio oral y surcular a lo largo del embarazo. Se especuló que este incremento en el recuento de células T CD4 se limitaba al subconjunto de células TH-1, ya que el número de CD14 (principalmente macrófagos y granulocitos) y linfocitos B estaban disminuidos durante el embarazo. Se sabe que las células TH-1 son citotóxicas contra MHC II. Consecuentemente, una citotoxicidad contra las células B y macrófagos resulta en una depresión de la respuesta inmune durante el embarazo (35).

En cuanto a la acción de los estrógenos sobre la actividad de los macrófagos se ha visto que aumentan la fagocitosis, disminuyen la secreción de IL-1 y IL-6 luego de la administración de *E.Coli* y tienen efectos contradictorios (aumento o ningún efecto) sobre la producción de TNF- $\alpha$  (46).

Se estudió el efecto de hormonas sexuales en la función de monocitos y se mostró que la producción de PGE2 aumenta con estrógeno y progesterona. Se ha visto que la PGE2 suprime la producción de IL-1 por los monocitos por lo tanto, se especuló que las hormonas sexuales también podrían modificar la producción de IL-1 al regular la producción de PGE2. Masayuki y colaboradores (31) incubó monocitos con progesterona, estrógeno y testosterona. Utilizaron LPS (*Salmonella typhimurium*) para estimular a los monocitos y posteriormente midieron la concentración de IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  y PGE2. Se utilizó indometacina para inhibir la síntesis de PGE2 y eliminar su efecto en la producción de IL-1. Masayuki observó que el estrógeno y la progesterona disminuían la producción de IL-1  $\alpha$  y  $\beta$  a partir de los monocitos; y esta reducción no fue resultado del aumento en la producción de PGE2 inducida por las hormonas sexuales (31).

Parece claro que la progesterona, especialmente en altas concentraciones que se producen durante el embarazo, deprime la respuesta inmune.

Ahora bien, el efecto inmunodepresor se ejerce preferentemente sobre las respuestas mediadas por los linfocitos TH1, mientras que las respuestas mediadas por los linfocitos TH2 podrían no estar afectadas o incluso aumentadas. Se piensa que la progesterona contribuye a disminuir la respuesta inmune en la proximidad de la placenta, contribuyendo así a que el sistema inmune de la madre no rechace el feto (46).

## CONCLUSIONES

Existe evidencia científica que implica al periodonto como un tejido blanco sobre el cual actúan las hormonas asociadas al embarazo, no obstante, los mecanismos patogénicos responsables de estas

endocrinopatías periodontales siguen siendo un enigma. A lo largo de la historia diferentes autores han tratado de encontrar una correlación entre los cambios en los niveles de hormonas sexuales femeninas y el desarrollo de alteraciones gingivoperiodontales; sin embargo, los resultados obtenidos son contradictorios. Son necesarios más estudios que determinen el papel exacto de las hormonas sexuales femeninas en los tejidos periodontales. Los resultados de estos estudios asesorarán acerca de la decisión que el cuidado periodontal debería ser parte de la rutina de los cuidados prenatales y por lo tanto, programas de prevención y tratamiento periodontal deberían ser incorporados en los programas de salud ofrecidos a las mujeres durante el embarazo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Azuma M. Fundamental mechanisms of host immune responses to infection. *J Periodont Res* 2006; 41: 361-373.
2. Aboul-Dahab OM, el-Sherbiny MM, Andel-Rahman R, Shoeb M. Identification of lymphocytes subsets in pregnancy Gingivitis. *Egypt Dent J* 1994; 40 (19): 653-656.
3. Abraham-Inpijn L, Polsacheva DV, Raber - Durlacher JE. The significance of endocrine factors and microorganisms in the development of Gingivitis in pregnant women. *Stomatolgiia (Mosk)* 1996; 75 (3): 15-18.
4. Adriens LM, Alessandri R, Spörri S, Lang NP, Persson GR. Does pregnancy have an impact on the subgingival microbiota? *J Periodontol* 2008. Unedited.
5. Amar S, Cheng K. Influence of hormonal variation on the periodontium of women. *Periodontol* 2000; 1994; 6:79-87.
6. Arafat AH. The prevalence of pyogenic granuloma in pregnant women. *J Baltimore Coll Dent Surg* 1974; 29: 64-70.
7. Burt B. Position paper: epidemiology of periodontal diseases. *J Periodontol* 2005; 76(8): 1406-1419.
8. Canakci V, Canakci CF, Ildirim A, Ingec M, Eltas A, Erturk A. Periodontal disease increase the risk of severe pre-eclampsia among pregnant women. *J Clin Periodontol* 2007; 34:639-645
9. Christoffers AB, Kreisler M, Willershausen B. Effects of estradiol and progesterone on the proliferation of human gingival fibroblasts. *Eur Med Res* 2003; 9 (12):535-542.
10. Figuero E, Prieto I, Bascones A. Cambios hormonales asociados al embarazo. Afectación gingivo-periodontal. *Av Periodon Implantol* 2006; 18 (2): 101-113.
11. Gunhan M, Gunhan O, Celasen B, Multa M, Bostanic H. Estrogen receptors in the peripheral giant cell granuloma of the oral cavity. *J Oral Sci* 1998; 40(2): 57-60.

12. Hugoson A. Gingivitis in pregnant women. A longitudinal clinical study. *Odontol Revy* 1971; 22: 65-84.
13. Jones BW, Heldwein KA, Means TK, Saukkonen JJ, Fenton MJ. Differential roles of Toll-like receptors in the elicitation of proinflammatory responses by macrophages. *Ann Rheum Dis* 2001; 60(Suppl 3): iii6-iii12 (November).
14. Kinane DF. Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol* 2000 2001; 25: 8-20.
15. Kornman KS, Loesche WJ. Effects of estradiol and progesterona on *Bacteroides melaninogenicus* and *Bacteroides gingivalis*. *Infect Immun* 1982; 35:256-263.
16. Kornman KS, Loesche WJ. The subgingival microbial flora during pregnancy. *J Periodontol Res* 1980; 15 (2): 111-122.
17. Lapp CA, Lohse JE, Lewis JB, Dickinson DP, Billman M, Hanes PJ, Lapp DF. The effects of progesterone on matrix metalloproteinases in cultured human gingival fibroblasts. *J Periodontol* 2003; 74 (3):277-288.
18. Láre Lz, Benavide Ys, Henríquez Y, Moreno S. Lesiones bucales vistas en la embarazada. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2005; 65 (1): 9 - 13.
19. Lindhe J Bränemark PI, Lundskeg J. Changes in vascular proliferation alter local application of sex hormones. *J Periodontol Res* 1967; 2 (4):266-272.
20. Lindhe J, Attström R, Björn AL. Influence of sex hormones on gingival exudation in dogs with chronic Gingivitis. *J Periodontol Res* 1968; 3 (4): 279-283.
21. Lindhe J, Bränemark P-I. Changes in vascular permeability alter local application of sex hormones. *J Periodontal Res* 1967; 2: 259-265.
22. Löe H, Silnes J. Periodontal disease in pregnancy (I). Prevalence and severity. *Acta Odontol Scand* 1963; 21: 533-551.
23. Löe H. Periodontal changes in pregnancy. *J Periodontol* 1965; 36: 209-217.
24. Lundgren D, Magnussen B, Lindhe J. Connective tissue alterations in the gingiva of rats treated with estrogen and progesterone. *Odontol Revy* 1973; 24 (81):49-58.
25. Magnes RR, Rosenfeld CR. Steroid control of blood vessel function. EN: Alexander NJ y Arcangues Cd' eds. *Steroid hormones and uterine bleeding*. Washington DC. AAAS Press, 1992. pp 107-120.
26. Mariotti A. Sex steroid hormones and cell dynamics in the periodontium. *Crit Rev Oral Biol M* 1994; 5(1): 27-53.
27. Mariotti A. The effects of estrogen on gingival fibroblast proliferation. *J Dent Res* 1991; 70: 352.
28. Mealey BL, Mortiz AJ. Hormonal influences: effects of diabetes mellitus and endogenous female sex steroid hormones on the periodontium. *Periodontol* 2000 2003; 32:59-81.
29. Miyagi M, Aoyama II, Morishita M, Iwamoto Y. Effects of sex hormones on chemotaxis of human peripheral polymorphonuclear leukocytes and monocytes. *J Periodontol* 1992; 63:28-32.
30. Miyagi M, Morishita M, Iwamoto Y. Effects of sex hormones on production of prostaglandin E2 by human peripheral monocytes. *J Periodontol* 1993; 64: 1075-1078.
31. Morishita M, Miyagi M, Iwamoto Y. Effects of sex hormones on production of interleuquin -1 by human peripheral monocytes. *J Periodontol* 1999; 70 (7): 757-760.
32. Moss KL, Beck JD, Offenbacher S. Clinical risk factors associated with incidence and progression of periodontal conditions in pregnant women. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 492-498.
33. Muramatsu Y, Takaesu Y. Oral health status related to subgingival bacterial flora and sex hormones in saliva during pregnancy. *Bull Tokio Dent Coll* 1994; 35(3): 139-151.
34. O' Neil. Plasma female sex-hormone level and gingivitis in pregnancy. *J Periodontol* 1979; 50 869: 279-282.
35. Raber-Durlacher JE, Leene W, Palmer-Bouva CC, Raber J, Abraham-Inpijn L. Experimental gingivitis during pregnancy and post-partum: immunohistochemical aspects. *J Periodontol* 1993; 64(3):211-218.
36. Research, Science, and Therapy Committee of the American Academy of Periodontology. *The Pathogenesis of Periodontal Disease*. *J Periodontol* 1999; 70: 457-470.
37. Shafer WG, Hine MK, Levy BM. *A text book of Oral Pathology*, 4th ed. Toronto. WB Saubders: 1983: 361.
38. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol* 1998; 25: 134-144.
39. Sooriyamoorthy M, Gower DB. Hormonal influences on gingival tissue: Relationship to periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1989; 16: 201-208.
40. Sunderkotter C, Steinbrink K, Goebeler M, Bhardwaj R, Sorg C. Macrophages and angiogenesis. *J Leukoc Biot* 1994; 55: 410-422.
41. Susan E. Sweeney SE., Fireste G.S. Signal transduction in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 231- 237
42. Taani DQ, Habashneh R, Hammad MM, Batieha A. The periodontal status of pregnant women and its relationship with socio-demographic and clinical variables. *J Oral Rehabil* 2003; 30(4):440-445.
43. Ten YTA. Protective and destructive immunity in the periodontium: Part 1- innate and humoral immunity and the periodontium. *J Dent Res* 85(3): 198-208; 2006
44. Thomson ME, Pack ARC. Effects of extended systemic and topical folate supplementation on gingivitis in pregnancy. *J Clin Periodontol* 1982; 9:275-280.
45. Trott JR. A histological investigation into the keratinization found in human gingiva. *Br Dent J* 1957; 103:421-427.
46. Vidal J. Las hormonas esteroideas y la respuesta inmune. En su: *Psiconeuroinmunología*. Barcelona, Edicions Universitat, 2006. pp 79-82.
47. Vittek J, Hernández J, Wenk E, Rappaport S, Southern A. Specific estrogen receptors in human gingiva. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 608-612.
48. Vittek J, Munnangi P, Gordon G, Rappaport S, Southern A. Progesterone "receptors" in human gingival. *IRCS Med Sci* 1982; 10: 381.
49. Wolf L, Dahlen G, Aeppli D. Bacteria as risk markers for periodontitis. *J Periodontol* 1994; 65: 498-510.
50. Yokohama M, Hinode D, Yoshioka M, Fukui M, Tunbe S, Grenier D, Ito HO. Relationship between *Campylobacter resctus* and periodontal status during pregnancy. *Oral Microbiol Immunol* 2008; 23:55-59.
51. Yuan K, Wing LYC, Lin MT. Pathogenetic roles of angiogenic factors in pyogenic granuloma in pregnancy are modulated by female sex hormones. *J Periodontol* 2002; 73 (7): 701-708.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

# EMBARAZO DESPUÉS DE CIRUGÍA BARIÁTRICA

## PREGNANCY AFTER BARIATRIC SURGERY

DR. CARLOS BARRERA H. (1)

1. Unidad de Medicina Perinatal. Departamento Ginecología y Obstetricia. Clínica Las Condes.

Email: cbarrera@clc.cl

### RESUMEN

La obesidad ha adquirido características de pandemia, extendida a todo el orbe, alcanzando a diferentes etnias, edades y sin diferencias de género. Las mujeres embarazadas constituyen un grupo particularmente vulnerable a los trastornos nutricionales y la obesidad representa un importante factor de riesgo para la madre y el feto. Múltiples estrategias se han desarrollado con el objeto de disminuir la prevalencia de los trastornos alimenticios en exceso y aminorar sus efectos, con resultados limitados. En los últimos años la cirugía bariátrica con sus distintas modalidades se ha constituido en una alternativa para el tratamiento de la mujer obesa y los resultados reportados señalan significativas bajas de peso y un mejor control de comorbilidades asociadas. La aparición de un población cada vez más numerosa de mujeres sometidas a cirugía bariátrica que se embarazan, ha llevado a desarrollar estrategias de control de esos embarazos, con recomendaciones nutricionales y vigilancia estricta de la madre y el feto, por equipos multidisciplinarios. Respecto de los resultados de embarazos posteriores a

cirugía bariátrica, se ha reportado un gran número de publicaciones comunicando la experiencia de distintos grupos, utilizando variados diseños de estudio, haciendo referencia a distintas técnicas quirúrgicas con diferentes grupos control y tiempos de seguimiento, con resultados heterogéneos y a veces inconsistentes. Si bien se observa una tendencia a la disminución de desórdenes hipertensivos, diabetes gestacional y macrosomía fetal, con aumento de la incidencia de recién nacidos pequeños para la edad gestacional y parto prematuro, se requiere de nuevos estudios que permitan con mayor confiabilidad establecer los resultados de esos embarazos y desarrollar recomendaciones a lo equipos médicos, a los pacientes y sus familias.

Palabras clave: Embarazo, cirugía bariátrica, comorbilidades.

### SUMMARY

Obesity has become pandemic characteristics, extended to the whole world, reaching all ethnicities, ages without gender

*differences. Pregnant women are particularly vulnerable to nutritional disorders and obesity is a major risk factor for mother and fetus. Multiple strategies have been developed in order to reduce the prevalence of eating disorders in excess and reduce its effects, with limited results. In recent years, bariatric surgery with its various forms has become an alternative for the treatment of obese women and the reported results indicate significant lower weight and better control of comorbidities. The emergence of an increasingly large cask of women undergoing surgery who become pregnant population, has led to develop control strategies of these pregnancies, nutritional recommendations and close monitoring of the mother and fetus by multidisciplinary teams. Regarding the results of pregnancies after bariatric surgery, there have been a large number of publications communicating the experience of different groups, using different study designs, referring to different surgical techniques, with different control groups and follow-up times, with results heterogeneous and sometimes inconsistent. While a decreasing trend of hypertensive disorders, gestational diabetes and fetal macrosomia, with increased incidence of infants small for gestational age and preterm birth, it appears it requires new studies to more reliably establish the results of these pregnancies and develop recommendations to medical equipment, patients and their families.*

*Key words: Pregnancy, bariatric surgery, outcomes, comorbidities.*

## INTRODUCCIÓN

La globalización ha producido múltiples beneficios para la humanidad sin embargo, el crecimiento económico, la liberación del comercio mundial y la urbanización en extremo, han producido profundos cambios en los hábitos y conductas de los distintos grupos humanos, observándose un aumento en el consumo de alimentos altamente energéticos, disminución de la actividad física, variación en los hábitos de sueño y descanso, con altos niveles de estrés. El resultado de todo lo anterior es un medio ambiente "obesogénico" y una población mundial con índices de obesidad nunca antes observados en la historia (1).

En las mujeres gestantes, la obesidad se asocia a significativa morbilidad y mortalidad para la madre y el feto (2). Múltiples estrategias y recomendaciones se han implementado con el fin de controlar y aminorar sus efectos. La aparición de la cirugía bariátrica ha dado origen a una población de mujeres, que luego de someterse a este tipo de cirugías, han desarrollado embarazos de características particulares que hoy estamos en proceso de comprender para optimizar su control durante la gestación, conocer cuáles son sus consecuencias y cómo afectan sus resultados al compararlos con las mujeres obesas sin cirugía.

## METODOLOGÍA

Se ha revisado la literatura nacional e internacional en Medline y Scielo de los últimos 20 años, seleccionando aquellos artículos que relacionan cirugía bariátrica y embarazo, particularmente en lo referente a resultados después de la cirugía, rescatando revisiones sistemáticas o grandes estudios poblacionales. De igual forma, se han incorporado recomendaciones por grupos de expertos cuando no existe evidencia disponible, para dar al lector una visión amplia y crítica.

## CONSECUENCIAS DE LA OBESIDAD

La adiposidad en exceso es un importante factor de riesgo para la morbilidad y la mortalidad derivada de la Diabetes Mellitus 2, la enfermedad cardiovascular y algunos tipos de cáncer (3).

El tejido adiposo no es un órgano pasivo, activamente regula el metabolismo a través de múltiples vías y tanto las células adiposas como las no adiposas presentes en este tejido, sintetizan y secretan numerosos péptidos y hormonas esteroidales, así como también citoquinas y quimoquinas que hoy se conoce, participan en la fisiología local y sistémica. De esta forma el tejido adiposo funciona como un órgano endocrino y su función metabólica, es el origen de muchas de las patologías asociadas a la obesidad (4).

El efecto de la adiposidad se ha observado en casi todos los aspectos de la mujer en edad reproductiva, desde las alteraciones metabólicas hasta las reproductivas, incluyendo las dificultades técnicas que se originan en la realización de procedimientos, ecografías o cirugías.

En la población obstétrica la obesidad es considerada hoy el mayor contribuyente a la morbilidad y mortalidad vinculada al embarazo (5). Según estudios de CEMACH (*Confidential Enquiries into Maternal and Child Health*, dependiente del *Royal College of Physicians*, Reino Unido) la muerte materna, si bien presente en cifras bajas del 13/100.000, se reporta un 50% más frecuentemente vinculadas al puerperio en obesas que en no obesas. (6). Chile ha mantenido cifras de mortalidad materna del orden de 18/100.000 nacidos vivos en la última década y aunque los estudios descriptivos de esas muertes no hacen referencia al estado nutricional de las madres, se ha observado una tendencia a que ocurra en mujeres sobre los 40 años, asociadas con enfermedades concurrentes y donde se concentra el mayor porcentaje de mujeres obesas (7). En Chile se ha reportado adicionalmente, la asociación de obesidad a la aparición de morbilidad materna y fetal, donde macrosomía fetal, mortalidad fetal tardía, diabetes gestacional e hipertensión gestacional, presentan un aumento entre cuatro y ocho veces en mujeres que inician su embarazo obesas con respecto a las no obesas (8).

La literatura reporta ampliamente la asociación de distintos eventos adversos durante la gestación y en el período postparto, que se resumen en la tabla 1.

**TABLA 1. COMPLICACIONES DE LA OBESIDAD EN EL EMBARAZO (RESUMEN DEL AUTOR)**

COMPLICACIONES MATERNAS	COMPLICACIONES FETALES	COMPLICACIONES DURANTE EL TRABAJO DE PARTO	COMPLICACIONES TÉCNICAS	COMPLICACIONES POSTPARTO
Desórdenes hipertensivos	Aborto espontáneo	Trabajo de parto disfuncional	Dificultad realización de ultrasonido	Hemorragia postparto
Diabetes gestacional	Malformaciones fetales	Distocia de hombros	Dificultad en la monitorización fetal intra-trabajo e parto	Enfermedad tromboembólica
Embarazo prolongado	Macrosomía	Mayor tasas de cesáreas	Dificultad anestésica	Infecciones
	Parto prematuro iatrogénico		Dificultad en los traslados	

**DIMENSIÓN DEL PROBLEMA DE MAL NUTRICIÓN EN EXCESO**

Las prevalencia mundial de obesidad casi se duplicó entre 1980 y 2008. En 2008 el 14% de la población mundial estaba obesa (9). Chile no ha sido la excepción y según datos de la Encuesta Nacional de Salud (ENS) de 2010, el porcentaje de sobrepeso en mujeres era de un 33.6% y el de obesidad un 30.7%, mientras que el de obesidad mórbida alcanzó cifras de un 3.3% (10) (tabla 2). Los datos obtenidos del Departamento de Estadísticas e Información de Salud del MINSAL en 2009, en relación a la prevalencia de mal nutrición en exceso durante el embarazo, son aun más preocupantes. En el período de tiempo transcurrido entre 2006 y 2009 se puede observar que los porcentajes de sobrepeso se han mantenido sin variaciones alrededor del 33% y los de obesidad han presentado una leve tendencia a la alza, desde un 20.8% a un 22.3% en el grupo de 20-34 años, mientras que en mujeres embarazadas mayores de 35 años el sobrepeso se mantiene alrededor del 38% y la obesidad alrededor del 31% en el mismo período. Adicionalmente al observar lo que ocurre con las mujeres a los seis meses postparto y los porcentajes de obesidad, es posible detectar que, lejos de disminuir, muestra valores en ascenso alarmantes que van de un 20.9% en 2009 para el total de la población de gestantes, hasta un 22,2% (11).

**MANEJO DEL EMBARAZO EN LA PACIENTE OBESA**

Las estrategias de control en la paciente embarazada con obesidad se han centrado en controlar el incremento de peso durante la gestación, teniendo como pilar central un cambio de hábito hacia estilos de vida más saludables que involucran recomendaciones nutricionales y actividad física (tabla 3). Guías clínicas y diversas recomendaciones han sido publicadas para ayudar a este objetivo (12). En términos globales, estas estrategias no han reportado mejoría de los resultados perinatales. Otras publicaciones han dado cuenta de aspectos vinculados al control de situaciones de riesgo para la madre y el feto durante el embarazo, el trabajo de parto y el puerperio, intentando minimizar la aparición de complicaciones clínicas graves. De este modo se han establecido consideraciones respecto de la monitorización frecuente de las cifras tensionales, la realización de exámenes de tamizaje y manejo de la diabetes gestacional, la frecuencia y momento de los estudios ultrasonográficos, la detección de macrosomía fetal o fetos pequeños para la edad gestacional, la prevención de traumatismos del parto, la prevención de complicaciones anestésicas y recomendaciones sobre técnicas quirúrgicas y manejo postoperatorio (13).

**TABLA 2. PREVALENCIA DE OBESIDAD Y OBESIDAD MÓRBIDA EN MUJERES, SEGÚN EDAD. CHILE 2009-2010**

EDAD	EXCESO DE PESO (IMC $\geq$ A 25) %	OBESIDAD (TODOS LOS GRADOS) %	OBESIDAD MÓRBIDA (IMC $\geq$ 40) %
15-24	37,7	12,5	0,94
25-44	64,0	28,3	3,91
45-64	78,9	44,8	3,71
65 y más	76,2	35,5	4,86
Total (promedio)	64,3	30,7	3,34

**TABLA 3. RECOMENDACIONES DE GANANCIA DE PESO DURANTE EL EMBARAZO (INSTITUTO DE MEDICINA)**

IMC PREVIO AL EMBARAZO	GANANCIA DE PESO TOTAL (INTERVALO EN KG)	GANANCIA DE PESO SEMANAL DURANTE SEGUNDO Y TERCER TRIMESTRE (INTERVALO EN KG)
Bajo peso	12,5 - 18	0.51 (0.44 - 0.58)
Peso normal	11.5 - 16	0.42 (0.35 - 0.5)
Sobrepeso	7 - 11.5	0.28 (0.23 - 0.33)
Obesidad	5 - 9	0.22 (0.17 - 0.27)

### Cirugía bariátrica

La cirugía bariátrica, cuyo nombre proviene del griego “*baros*” que significa peso o relativo al peso, tiene sus inicios hace más de 60 años, cuando se observó la baja de peso sustantiva que presentaban en el postoperatorio los paciente sometidos a la remoción de parte de su intestino delgado o estómago, secundario a alguna patología. Esto motivó a distintas escuelas a desarrollar diferentes aproximaciones quirúrgicas para resolver el exceso de peso en pacientes obesos mórbidos. En 1953 Varco desarrolló la primera cirugía para bajar de peso (14), en la Universidad de Minnesota. En Chile el primer comunicado se remonta a 1986, cuando se realizaron seis cirugías derivativas en pacientes obesos mórbidos, en el Hospital Van Buren (15).

Agrupadas bajo las categorías de cirugías restrictivas, mal absortivas y combinadas, dependiendo del mecanismo principal por el cual se genera la baja de peso, tres tipos de cirugías representan hoy la casi totalidad de las cirugías realizadas en el mundo. Si bien en el año 2000 más del 90% de las cirugías bariátricas en Estados Unidos correspondieron a *Bypass* Gástrico (16), se debe considerar que en los últimos 10 años se ha acumulado un número importante de mujeres sometidas a los tres tipos de cirugía con sus respectivos embarazos posteriores y resultados.

La banda gástrica consiste en la creación de un compartimiento de aproximadamente 15 cc a expensas del fondo gástrico, mediante una banda circular formada por un tubo de silicona con un balón conectado a un reservorio mediante un catéter. El reservorio se llena con solución salina, aumentando la presión de la banda de silicona, restringiendo el egreso del bolo alimenticio y limitando el ingreso de más alimentos.

La Gastrectomía en Manga o Gastrectomía Vertical consiste en realizar una resección quirúrgica, removiendo tres cuartas partes del estómago siguiendo la curvatura mayor incluido el fondo gástrico, dejando una porción “tubulizada” a lo largo de la curvatura menor.

El *Bypass* Gástrico consiste en crear una porción proximal de estómago de aproximadamente 20 cc, que se anastomosa a un asa de intestino delgado de 1.5 metros en Y de Roux (figura 1) (17).

La cirugía bariátrica se considera hoy la mejor alternativa para lograr una baja de peso sustancial y sostenida (18,19).

Las indicaciones actuales para someter a un paciente a cirugía bariátrica se extienden a personas con obesidad mórbida (IMC igual o mayor de 40) u obesas (IMC igual o mayor de 35, si se asocia a comorbilidad como hipertensión arterial, diabetes *mellitus* o dislipidemia) (20). Una revisión de la base de datos *Cochrane* determinó que la cirugía además es la mejor alternativa para el control de las comorbilidades y para mejorar la calidad de vida respecto de aquellas mujeres obesas no sometidas a cirugía, aunque incluyó un análisis cualitativo de sólo tres trabajos controlados aleatorizados (21). Un metaanálisis reciente de 11 estudios controlados aleatorizados, con 796 pacientes, comparados con obesos sin tratamiento quirúrgico, mostró una mayor pérdida de peso y una más alta remisión de diabetes tipo 2 y síndrome metabólico. Sin embargo, sus autores advierten que los resultados son limitados a dos años de seguimiento y un número pequeño de estudios e individuos (22).

Respecto de los resultados en relación a las distintas técnicas, una reciente revisión de la literatura, incluyendo proposiciones de sociedades médicas relevantes, evaluó la evidencia disponible para recomendar un tipo de cirugía en particular. Según sus autores, ninguna técnica quirúrgica puede pretender hoy ser mejor que otra y cada una posee beneficios y riesgos, por lo que se debe proveer una amplia información a los pacientes mediante un programa educacional. Concluyen que la Banda Gástrica es el procedimiento menos invasivo, la Manga Gástrica es la cirugía con mayor expansión por su rápida y considerable baja de peso en los pacientes, técnicamente más fácil de realizar que el *Bypass* Gástrico y con menos deficiencias asociadas de vitaminas en el largo plazo (23).

Al comparar el abordaje laparoscópico en el *Bypass* Gástrico versus Banda Gástrica, un estudio prospectivo aleatorizado evaluó sus resultados en un seguimiento a 10 años mostrando una significativa pérdida de peso en el *bypass* (76,2% vs 46,2%), pero con mayor exposición a complicaciones precoces (8,3% vs 0) y potencialmente letales tardías que la Banda Gástrica (24).

**FIGURA 1. TIPOS DE CIRUGÍA BARIÁTRICA**

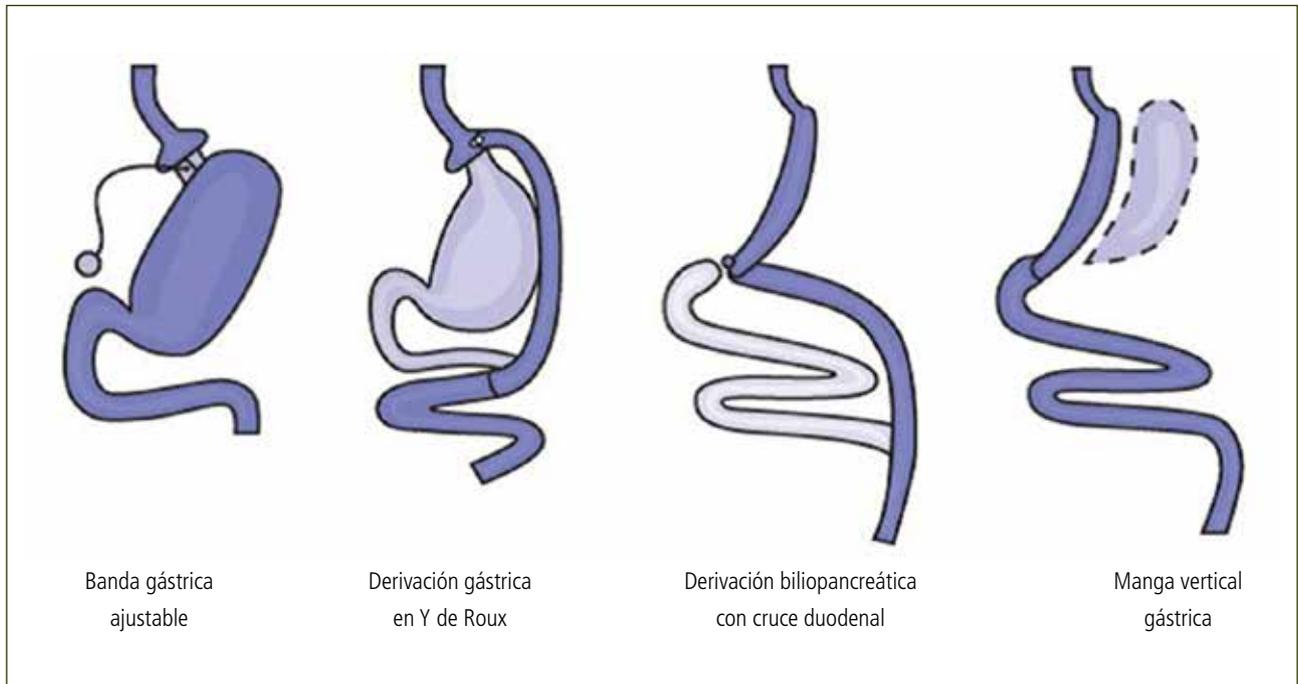


Figura 1. Adaptada de Caiazzo R, Arnalsteen L, Pattou F. Tipos de cirugía bariátrica A) Banda Gástrica B) Manga Gástrica C) Bypass Gástrico.

**Manejo de la paciente embarazada post cirugía bariátrica**

Un desafío para los equipos de salud es el manejo de este grupo de pacientes. El énfasis está puesto en la conformación de equipos multidisciplinarios, integrados por médicos obstetras materno fetales, nutriólogos, endocrinólogos y cirujanos bariátricos.

Especialmente importante es el manejo nutricional que requiere incorporar suplementación con vitaminas y oligoelementos. Existe evidencia que alrededor del 40% de los pacientes sometidos a cirugía bariátrica descontinúan la ingesta de estos suplementos, ocasionando alto riesgo de complicaciones derivadas de estados deficitarios, especialmente Vitamina B 12, ácido fólico, calcio y hierro (25). Por ello, es necesario realizar exámenes de laboratorio precozmente en la gestación, para determinar niveles de hierro, ferritina, transferrina, vitamina B12, calcio y vitamina D.

Los niveles de calcio se ven afectados por bajo consumo y defectos de absorción como ocurre en el *Bypass Gástrico*, al suprimirse la absorción en el duodeno y yeyuno proximal, requiriendo suplementarse con 2000 mg de calcio en forma de citrato.

Otra alteración frecuente es la anemia por deficiencia de hierro, de carácter multifactorial pero frecuente en cirugías mal absorbivas, elevando los requerimientos a 40-65 mg diarios en forma de sales ferrosas (26).

También es posible evidenciar anemias por deficiencia de vitamina B12, en cirugías con alteración del medio ácido gástrico y deficiencias del

Factor Intrínseco (FI), como ocurre en el *Bypass Gástrico* (27).

Con respecto a la suplementación de ácido fólico se sugiere que valores de 4 mg previo y durante el embarazo, debieran ser suficientes para disminuir el riesgo de defectos del tubo neural (28).

Reportes sobre suplementación de micronutrientes específicos como Zinc, Magnesio, Yodo y vitaminas C y E (antioxidantes) aparecen en la literatura pero no existe evidencia robusta para recomendarlo.

La ganancia de peso en aquellas mujeres que se embarazaron después de 18 meses de la cirugía bariátrica, pareciera corresponderse adecuadamente con las recomendaciones de ganancia de peso acorde a su estado nutricional. Una razón más para recomendar que los embarazos ocurran no antes de estos plazos.

La pesquisa de diabetes gestacional en embarazadas con cirugía bariátrica previa es conflictiva y se han reportado casos de Síndrome de Dumping, con calambres, náuseas, diarrea y palpitaciones. La recomendación actual es no realizar estudios estandarizados de Pruebas de Tolerancia a la Glucosa (PTGO) y reemplazarlos por glicemias de ayunas o monitoreo continuo de glicemias durante varios días (29).

El conjunto de estas recomendaciones se resumen en la tabla 4.

**TABLA 4. RECOMENDACIONES PARA EMBARAZADAS POST CIRUGÍA BARIÁTRICA**

Anticoncepción confiable por los primeros 12-18 meses post cirugía
Suplementación con:
1) 1000 a 2000 mg de citrato de Calcio más vitamina D (50-150 mcg) diarios
2) 40 a 65 mg de hierro diario (formas sulfatos)
3) 350 mcg de cobalamina sub lingual diario ó 1000 mcg IM por mes
4) 4 mg de Acido Fólico diario
5) 15 mg de Zinc diarios
Exámenes de laboratorio, incluyendo niveles de hierro, ferritina, transferrina, calcio, homocisteína , cobalamina y retinol
Ultrasonido regular para observar curvas de crecimiento fetal
Seguimiento cercano de los cambios de peso durante y después del embarazo

Adaptado de Lukasz Kaska, Jarek Kobiela, Anna Abacjew-Chmylko et al *Nutrition and Pregnancy after Bariatric Surgery ISRN Obesity Volume 2013.*

#### Resultados del embarazo post cirugía bariátrica

La literatura médica de los últimos 10 años presenta más de 90 artículos, señalando los resultados del embarazo respecto de la madre y el recién nacido en mujeres sometidas a una cirugía bariátrica previamente, con al menos 25 revisiones sistemáticas o semi-sistemáticas sobre el tópico. Lo primero que se advierte es una gran heterogeneidad de las poblaciones estudiadas respecto del tamaño de las muestras, el diseño de los estudios, los tipos de cirugías realizadas, los distintos abordajes tanto laparoscópicos como cirugías abiertas, la definición de distintos grupos de control utilizados por los autores y la manera de medir o expresar los resultados. A modo de ejemplo, la más reciente publicación de mayo de 2014, es un estudio retrospectivo de un centro único europeo, donde se revisaron 26 embarazos, en un período de seis años, de mujeres que previamente se habían sometido a una cirugía de Banda Gástrica por laparoscopia. Los autores concluyeron que *“el procedimiento es seguro, bien tolerado durante el embarazo y sin implicancias negativas para la madre y el recién nacido”*, pese a señalar que se debió resolver quirúrgicamente una complicación por desplazamiento de la banda y tuvieron 100% de cesáreas (30).

Lesko y colaboradores relacionó los resultados de los embarazos de mujeres sometidas a cirugía bariátrica, utilizando como controles a obesas y obesas mórbidas no sometidas a cirugía. Si bien es una revisión retrospectiva de 70 embarazadas, los autores encontraron una menor incidencia de diabetes gestacional que los controles sin cambios en la frecuencia de hipertensión y menor frecuencia de macrosomía fetal, sin embargo, también se encontró mayor frecuencia de pequeños para la edad gestacional en comparación a los controles, que los autores atribuyen a malnutrición (31).

Belogolovkin, en una cohorte retrospectiva de 293 mujeres con cirugía bariátrica previa en un hospital de Florida, Estados Unidos, mostró que estas pacientes presentan mayor frecuencia de resultados adversos en sus embarazos, como la aparición de anemia, desórdenes endocrinos, hipertensión crónica y mayor tasa de cesáreas, comparadas con mujeres obesas sin antecedentes de cirugía (32). No especificó qué tipo de cirugías fueron realizadas.

Amsalem en otro estudio, ante la interrogante sobre qué ocurría después de un segundo embarazo, en una cohorte de mujeres sometidas a cirugía bariátrica y con al menos un parto antes y dos después de la cirugía, los resultados de 109 mujeres con estas características, mostraron una disminución en la aparición de desórdenes hipertensivos y diabetes gestacional en el primer embarazo, manteniendo estos resultados en el segundo (33).

Kjaer y colaboradores en una revisión sistemática de 2012 realizada en Dinamarca, consideró 17 estudios seleccionados en inglés, en los cuales se relaciona los resultados del embarazo en mujeres sometidas a cirugía bariátrica con aquellas sin cirugía. Los autores destacan la enorme heterogeneidad de los trabajos analizados y que un tercio de ellos incluía menos de 50 pacientes. Ocho de estos estudios relatan recién nacidos con bajo peso de nacimiento y seis menor incidencia de macrosomía. El riesgo de preeclampsia y diabetes *mellitus* fue menor en el grupo con cirugía y los resultados respecto del modo del parto son contradictorios. Los grupos control variaron entre pacientes con igual IMC, cohortes nacionales o pacientes obesas no operadas. Concluyen que los embarazos después de cirugía bariátrica parecen ser seguros y que se requiere de nuevos estudios, más grandes y ajustados por Índice de Masa Corporal (34).

Roos y colaboradores, en un estudio poblacional, analizó la base de datos de Suecia de 2.562 nacimientos, ocurridos después de cirugía bariátrica entre 1992 y 2009, con un grupo de control pareado por variables demográficas y por IMC. Los autores reportaron un aumento de partos prematuros y de pequeños para la edad gestacional, pero menor riesgo de recién nacidos grandes para la edad gestacional en mujeres con antecedentes de cirugía bariátrica con respecto a sus controles de iguales características sin cirugía. La gran fortaleza de este estudio reside en el significativo tamaño muestral y la confiabilidad de los datos obtenidos, que permite entregar suficiente fuerza al estudio para detectar asociaciones entre el antecedente de cirugía bariátrica y resultados perinatales (35).

Tres recientes estudios con características de revisiones y estudios de cohorte poblacionales se han agregado en las bases de datos, aportando importante información.

Willis y colaboradores, en agosto de 2014, publicó una nueva revisión sistemática sobre los resultados maternos y neonatales en mujeres con antecedentes de cirugía bariátrica, señalando que la literatura provee fuerte evidencia de que las mujeres luego de cirugía bariátrica presentan

menor riesgo de desórdenes hipertensivos y diabetes gestacional y que estudios poblacionales y grandes estudios comparativos aportan evidencia de que los recién nacidos poseen menor probabilidad de macrosomía pero también mayor probabilidad de que nazcan prematuramente y pequeños para la edad gestacional (36). El análisis crítico de este trabajo permite señalar que las publicaciones incluidas en el estudio por los autores, no corresponden a un criterio explícito de selección y sólo se señalan como notables artículos en los últimos cinco años para cada variable estudiada.

González y colaboradores, presentó un estudio multicéntrico español sobre los resultados después de cirugía bariátrica en 168 embarazos en un período de 15 años, encontrando un 3% de diabetes gestacional y sin casos de hipertensión asociado al embarazo. Adicionalmente reportaron altas tasas de muerte fetal en la población con cirugía bariátrica que se embarazaron antes de un año (37).

Galazis y colaboradores realizó una revisión sistemática y el primer metaanálisis de trabajos publicados entre 1966 y 2014, excluyendo trabajos sin grupos control o que compararan resultados con distintas técnicas. De los 17 estudios, que comprenden 5.361 pacientes con cirugía bariátrica previa al embarazo y 16.773 controles; 16 tienen características retrospectivas. Los investigadores definieron cada una de las variables observables, incorporaron criterios de calidad, evaluaron heterogeneidad y realizaron un análisis por cada subgrupo, con el objetivo de cuantificar los resultados y determinar si los efectos de la cirugía sólo son atribuibles a la reducción en el Índice de Masa Corporal (IMC). En sus resultados se observa menor incidencia de preeclampsia, diabetes gestacional y fetos macrosómicos y un aumento en la incidencia de pequeños para la edad gestacional, ingreso a la unidad neonatal crítica y parto prematuro, sin cambios en la frecuencia de cesáreas (38).

## SÍNTESIS

El incremento global de obesidad se ha transformado en un problema de salud pública que afecta a toda la población y que en las mujeres gestantes está asociado a considerable morbilidad para el binomio madre-hijo.

Las estrategias de intervención, basadas en la incorporación de hábitos saludables durante el embarazo de pacientes obesas, tienen efectos marginales y no parecen aportar en la mejoría de los resultados perinatales.

Un número creciente de mujeres en edad reproductiva se someten cada año a procedimientos de cirugía bariátrica, siguiendo las indicaciones que las sociedades científicas han establecido para ello, logrando considerables reducciones de peso que se mantienen en el tiempo. Esto ha dado a lugar a la aparición de una población de mujeres particulares, cuyos embarazos deben ser considerados de alto riesgo con un manejo multidisciplinario y sobre las cuales se han reportado resultados promisorios.

El análisis de la literatura revela una preocupante heterogeneidad de las publicaciones referentes a técnicas quirúrgicas empleadas, tiempos de seguimiento, diseño de los estudios y muy importante, la definición de grupos control con los cuales comparar los resultados.

La mayoría de los estudios son de carácter observacional y retrospectivos, debido a la dificultad que representan estudios con diseños prospectivos, randomizados, controlados. Sin embargo, la literatura más reciente intenta corregir la enorme heterogeneidad, fuente de sesgos e inconsistencias, con reportes que incluyen análisis por subgrupos y definiciones operativas, asociada a tamaños muestrales muy significativos.

Si bien se aprecian tendencias claras hacia la disminución en la aparición de desórdenes hipertensivos, diabetes gestacional y macrosomía fetal y por otro lado, aumento en la incidencia de recién nacidos pequeños para la edad gestacional y prematuros, estos resultados deben considerarse con precaución.

Es necesario que los futuros trabajos establezcan con claridad algunos o todos estos aspectos, con diseños prospectivos y controlados.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Malik V, Willett W, Hu F. Global obesity: trends, risk factors and policy implications *Nat Rev Endocrinol* 2013.
2. Mission J, Marshall N. Obesity in Pregnancy: A Big Problem and Getting Bigger. *Obstetrical and Gynecological survey* 2013; 64:5:389-399.
3. Prospective Studies Collaboration et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900.000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 373, 1083 -1096 2009.
4. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2548-2556.
5. Lewis G. Why Mothers Die 2000 -2002 The Sixth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. Published November 2004.
6. CEMACH Confidential Enquiry into Maternal and Child Health. 2007. Perinatal Mortality 2005.
7. Donoso E, El cambio del perfil epidemiológico de la mortalidad materna en Chile dificultará el cumplimiento del quinto objetivo del milenio *Rev médica de Chile* 2012; 140: 1253-1262.
8. Atalah E, Obesidad Materna y Riesgo Reproductivo ,*Rev. médica de Chile* 2004; 132: 923-930.
9. WHO global database 2014.
10. Mañalich J. Indicadores de Obesidad en población chilena. Principales resultados Encuesta Nacional de Salud Chile 2010. MINSAL. Gobierno de Chile 2011.
11. Ministerio de Salud, DEIS , 2011.
12. Rasmussen KM, Yaktine AL, Institute of Medicine (U.S.). Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines. *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines.* Washington, DC: National Academies Press; 2009.
13. Jarvie E. , Ramsay JE. Obstetric management of obesity in pregnancy *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 15 (2010) 83 -88 *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2011.
14. Griffen WO Jr, Bivins BA, et al. The decline and fall of jejunoileal bypass. *Surg Gynecol Obstet* 1983;157:301 -8.
15. González R, Rossi G, González F, López MI, Fisher S. Obesidad mórbida: experiencia con el bypass yeyuno ileal en 6 pacientes. *Rev Méd Chile* 1986; 114: 29-37.
16. Trus TL, Pope GD, Finlayson SR. National trends in utilization and outcomes of bariatric surgery. *Surg Endosc* 2005;19:616e20.
17. Caiazzo R, Arnalsteen L, Pattou F. Principes du traitement chirurgical de l'obésité sévère. *Med Mal Metabol* 2008;2(5):467-71.
18. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrenbach K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004;292:1724-37.
19. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004;351:2683-93.
20. NIH conference. Gastrointestinal surgery for severe obesity. Consensus Development Conference Panel. *Ann Intern Med.* 1991 Dec 15;115(12):956-61. Review.
21. Colquitt JL, Picot J, Loveman E, Clegg AJ. Surgery for obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD003641.
22. Gloy VL, Briel M, Kashyap SR. Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials *BMJ* 2013;347:f5934 doi:10.1136/bmj.f5934 (Published 22 October 2013).
23. Caiazzo R, F. Pattou Adjustable gastric banding, sleeve gastrectomy or gastric bypass. Can evidence-based medicine help us to choose? *Journal of Visceral Surgery* (2013) 150, 85-95.
24. Angrisani L, Cutolo PP, Formisano G, et al. Laparoscopic adjustable gastric banding versus Roux-en-Y gastric bypass: 10-year results of a prospective, randomized trial. *Surg Obes Relat Dis* 2013;9:405e13.
25. American College of Obstetricians and Gynecologists, "ACOG practice bulletin no. 105: bariatric surgery and pregnancy," *Obstetrics & Gynecology*, vol. 113, no. 6, pp. 1405 -1413, 2009.
26. Woodard C, "Pregnancy following bariatric surgery," *Journal of Perinatal and Neonatal Nursing*, vol. 18, no. 4, pp. 329 -340, 2004.
27. Decker G, Swain JM, Crowell MD, and Scolapio JS, "Gastrointestinal and nutritional complications after bariatric surgery," *American Journal of Gastroenterology*, vol. 102, no. 11, pp. 2571 -2580, 2007.
28. Kushner K, "Managing the obese patient after bariatric surgery: a case report of severe malnutrition and review of the literature," *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, vol. 24, no. 2, pp. 126 -132, 2000.
29. Kaska L, Kobiela J, Abacjew-Chmylko A, et al *Nutrition and Pregnancy after Bariatric Surgery ISRN Obesity Volume* 2013.
30. Pilone V, Hasani A, Di Micco R, et al *Pregnancy after laparoscopic gastric banding: Maternal and neonatal outcomes.* *Int J Surg.* 2014 May 24.
31. Lesko J, Peaceman A. *Pregnancy Outcomes in Women After Bariatric Surgery Compared With Obese and Morbidly Obese Controls* *Obst & Gynecol* 2012.
32. Belogolovkin V , Salihi M. *Impact of prior bariatric surgery on maternal and fetal outcomes among obese and non-obese mothers* *Arch Gynecol Obstet* 2012.
33. Amsalem D, Aricha-Tamir B, Levi I. *Obstetric outcomes after restrictive bariatric surgery: what happens after 2 consecutive pregnancies?* *Surgery for Obesity and Related Diseases* 2013.
34. Kjær M , Nilas L. *Pregnancy after bariatric surgery - a review of benefits and risks* *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2012 *Nordic Federation of Societies of Obstetrics and Gynecology* 92 (2013) 264 -271.
35. Roos N , Neovius M , Cnattingius S ,Trolle Lagerros Y , Säaf M , Granath F , Stephansson O, *Perinatal outcomes after bariatric surgery: nationwide population based matched cohort study* *BMJ* 2013;347:f6460 doi:10.1136/bmj.f6460 (Published 12 November 2013).
36. Willis K, Lieberman N et al. *Pregnancy and neonatal outcome after bariatric surgery* *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2014.
37. González I, Rubio MA, Cordido F et al. *Maternal and perinatal outcomes after bariatric surgery: a spanish multicenter study.* *Obes Surg* 2014-10-13.
38. Galazis N, Docheva N, Simillis C et al. *Maternal and neonatal outcomes in women undergoing bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis.*

El autor declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

PROGESTERONA NATURAL MICRONIZADA

# Progendo®

100 mg - 200 mg - 400 mg

PARA DISMINUIR SIGNIFICATIVAMENTE  
EL PARTO PREMATURO Y LAS COMPLICACIONES  
DEL RECIEN NACIDO



**Gynopharm**

The primary support  
for the woman's health specialist



# PROTOCOLO DE MANEJO EN PACIENTES CON AMENAZA DE PARTO PREMATURO EN CLÍNICA LAS CONDES

## MANAGEMENT FOR PATIENTS WITH THREATENED PREMATURE LABOR AT CLÍNICA LAS CONDES

DR. JORGE ANDRÉS ROBERT S., DR. JUAN LUIS LEIVA B., DR. ALFREDO GERMAIN A. (1)

1. Unidad de Medicina Materno-Fetal. Departamento de Ginecología y Obstetricia. Clínica Las Condes.

Email: jarobert@clc.cl

### RESUMEN

*El parto prematuro, definido como aquel que ocurre antes de las 37 semanas de gestación, tiene una incidencia entre 7-10% y es la principal causa de morbimortalidad perinatal, excluida las malformaciones congénitas. Clínica Las Condes (CLC), recientemente reacreditada por la Joint Comission International, compromete su misión de otorgar a sus pacientes una atención en salud de la mejor calidad y seguridad. Una forma de cumplir con los objetivos antes mencionados, es protocolizar y estandarizar los modos de proceder frente a distintas patologías médicas y evaluar sus resultados. En consideración a la relevancia que tiene en nuestro medio el parto prematuro y la patología que puede condicionar, se ha implementado un protocolo de manejo en pacientes con amenaza de parto prematuro con énfasis en aspectos generales, exámenes diagnósticos y tratamiento. El objetivo de este artículo es describir dicho protocolo y colocarlo a disposición de la comunidad médica, donde esperamos pueda contribuir en el manejo de esta condición.*

*Palabras clave: Parto prematuro, complicaciones de la embarazada, tocolíticos.*

### SUMMARY

*Premature labor is defined as delivery that occurred before 37 weeks gestation. Its incidence is 7 - 10% and is the principal cause of perinatal morbidity and mortality, excluded congenital malformations. One of the main objectives of Clínica Las Condes, recently re-accredited by the Joint Comission International, is to give to patients in charge the very best medicine. In order to that purpose, has implemented different management protocols in some pathologies. Because of the importance of preterm labor and it consequences, we developed a protocol to standardize the treatment of patients with premature labor. In this article we describe this protocol and we hope it may be useful for the management of this medical condition in other health centers.*

*Key words: Premature labor, pregnancy complications, tocolytic agents.*

**INTRODUCCIÓN**

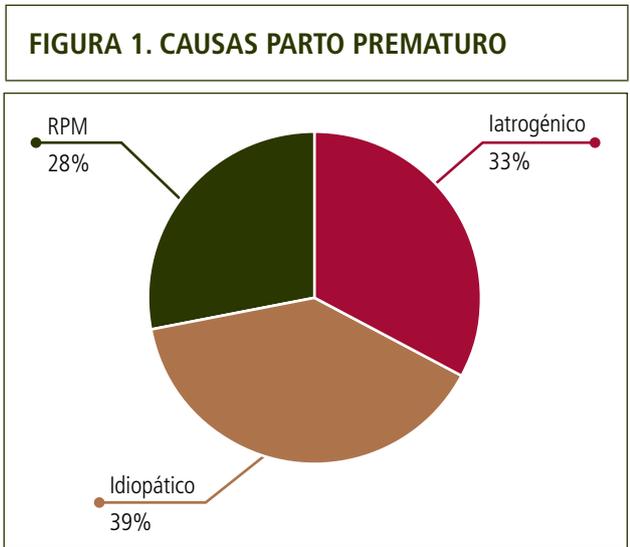
El parto prematuro se define como aquel que ocurre antes de las 37 semanas de gestación. En Chile su incidencia es del 9% y es la primera causa de morbilidad neonatal, una vez excluidas las malformaciones congénitas. Pese a todo el esfuerzo realizado en las últimas décadas por disminuir su ocurrencia, la incidencia de parto prematuro se ha mantenido constante en el país y en el extranjero (1, 2).

**ETIOLOGÍA**

Tradicionalmente, las causas de parto prematuro se han agrupado en tres grandes grupos:

- a) Iatrogénico (por indicación médica, el parto debe ocurrir antes del término del embarazo, por ejemplo: patología materna)
- b) Secundario a Rotura Prematura de Membranas (RPM)
- c) Idiopático (sin causa aparente) (figura 1)

Respecto del parto prematuro idiopático y secundario a RPM, en forma reciente se ha modificado el concepto del parto prematuro hacia un síndrome, que obedece a diferentes causas que determinan una respuesta con liberación de mediadores bioquímicos y el desencadenamiento de las contracciones uterinas con modificaciones del cérvix uterino y/o RPM (3) (figura 2).



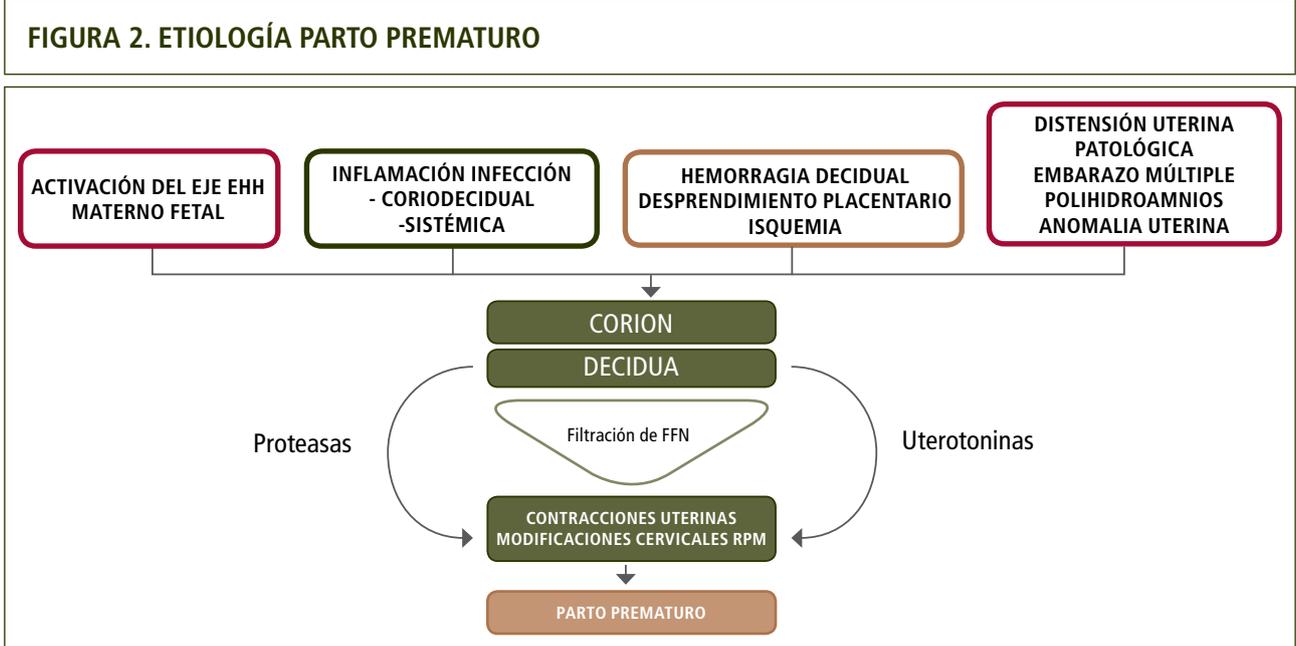
RPM: Rotura Prematura de Membrana S.

**MARCADORES DE RIESGO DE PARTO PREMATURO**

En la actualidad, los marcadores de riesgo para parto prematuro más utilizados son, la medición ultrasonográfica de la longitud del cuello uterino y la determinación de fibronectina fetal en secreción vaginal (4-6).

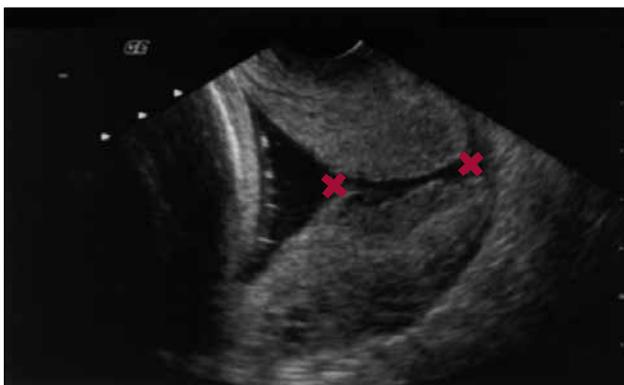
La medición de la longitud del cérvix uterino como predictor de parto prematuro, se basa en la premisa de que existe una relación entre el largo del cuello uterino y el desencadenamiento del trabajo de parto. De esta forma, un cérvix corto, es decir, menor de 15 mm, es un fuerte predictor de parto prematuro con un valor predictivo positivo de 50% en los siete días siguientes al examen. A su vez, un cérvix largo, definido como mayor de 30 mm de longitud, tiene un valor predictivo negativo de 95% en la semana siguiente (figura 3).

La fibronectina fetal es un componente de la matriz extracelular, que corresponde al "cemento" que une las membranas ovulares con la decidua. Se encuentra presente en forma normal durante las primeras 20 semanas



FFN: Fibronectina Fetal. EHH: Eje Hipotálamo-Hipofisario.

**FIGURA 3 . MEDICIÓN DE LA LONGITUD DEL CÉRVIX UTERINO**



de gestación para luego desaparecer y reaparecer los días previos al parto. En el período durante el cual no es detectable, un resultado positivo para fibronectina, sugiere activación decidual y es predictor de parto prematuro. El valor de corte para medición de fibronectina es 50 mcg/dl. Si bien el valor predictivo positivo de fibronectina es menor que el descrito para la longitud cervical, mejora cuando el cérvix uterino mide entre 15 y 30 mm. El valor predictivo negativo de la fibronectina es > 95%, por lo que sería útil en la detección de un falso trabajo de parto prematuro.

**Manejo de pacientes con síntomas de parto prematuro en Clínica Las Condes**

Toda paciente que consulte a urgencia por contracciones uterinas cursando embarazo de entre 24+0 y 34+6 semanas será evaluada de la siguiente manera:

1. Monitoreo basal (RBNE) para constatar la presencia de contracciones uterinas y evaluación de la frecuencia cardíaca fetal. Las pacientes con dinámica uterina mayor o igual a 1 en 10 minutos continuarán con la siguiente evaluación:
  2. Tacto vaginal para evaluar las condiciones cervicales
  3. Ecografía transvaginal para la medición de la longitud del cérvix. La determinación de fibronectina queda como posibilidad según se disponga del examen (actualmente no es utilizada) (figura 4)
  4. Hospitalización
- Una vez ingresada a CEVIM se realizarán las siguientes acciones:

Instalación de vía venosa y toma de los siguientes exámenes:

- Hemograma
- PCR
- Sedimento de orina y urocultivo
- Ecografía-Doppler por médico residente
- Hidratación endovenosa con suero ringer lactato 1000 ml a pasar en 2 horas

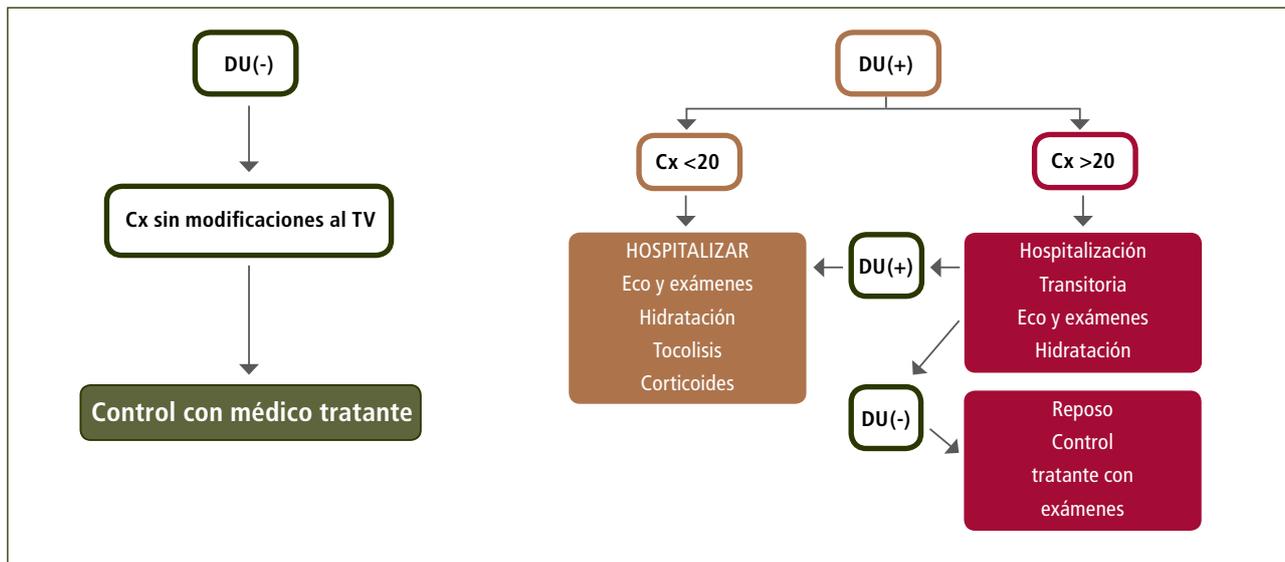
**Tocolisis**

Luego de finalizada la hidratación, se reevaluará a la paciente con RBNE. Si persiste con dinámica uterina mayor o igual a 1 en 10 minutos se procederá con la tocolisis de la siguiente manera: (7)

Tocolisis de 1ª línea:

- Nifedipino 10 mg, 2 cápsulas blandas v/o cada 20 minutos por 3 veces. A los 10 minutos de la administración del fármaco se controlará DU en 10 minutos, si persiste se administrará la siguiente cápsula hasta un máximo de 3
- Si la DU cede, se continuará con Nifedipino 10 - 20 mg cada 6 horas

**FIGURA 4. ALGORITMO DE MANEJO EN PACIENTES CON AMENAZA DE PARTO PREMATURO**



DU: Dinámica Uterina      Cx: Cérvix

- Si DU no cede, se continuará con tocolisis de 2ª línea previo consideración de amniocentesis para descartar infección ovular

Alternativa tocolisis 1ª línea: Atosiban, dosis de carga 6,75 mg e/v en bolo. Luego se administrará infusión continua a 300 ug/min durante las siguientes 3 horas y posteriormente a 100 ug/min por 45 horas más. Se completará un total de 48 horas previo a cambio a terapia de mantención.

#### Tocolisis de 2ª línea:

- Fenoterol: Comenzar con una dosis de 1,5 ug/min y aumentar según respuesta clínica, dosis máxima 2,5 ug/min.

#### Cuidados:

- Debe mantenerse estricto control del balance hídrico
- Control de signos vitales con saturación de O2 cada 4 horas
- Control por médico residente con auscultación pulmonar cada 12 horas
- La dosis de Fenoterol se mantendrá durante 12 horas sin DU y luego se reducirá 0,5 ug/min cada 6 horas

#### Tocolisis de mantención (opcional)

- Nifedipino 10 - 20 mg cada 6 horas
- Progesterona micronizada 200 g cada 8 horas

#### **Maduración pulmonar**

Una vez iniciada la frenación con tocolíticos de 1ª línea se procederá a administrar Betametasona 12 mg i/m cada 24 hrs por 2 veces (esta indicación se realizará de manera individual según el cuadro clínico que presente cada paciente) (8).

El protocolo antes propuesto es evaluado en su ejecución con revisiones periódicas de cumplimiento, las que han confirmado su ejecución en el 95% de los casos.

#### **SÍNTESIS**

Se describió el protocolo de manejo utilizado en Clínica Las Condes para pacientes con amenaza de parto prematuro.

Los exámenes de ingreso, en particular la ecografía para medición de Cervix, el tratamiento farmacológico con tocolíticos y la inducción de madurez pulmonar fetal con corticoides son de gran importancia.

Es satisfactorio el hecho de que los indicadores de cumplimiento de este protocolo sea de un 95%, lo que sugiere además la factibilidad de su ejecución.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MINSAL: Guía Clínica: Prevención de parto prematuro. Dic 2010, en <http://web.minsal.cl/portal/url/item/721fc45c972f9016e04001011f0113bf.pdf>
2. Boletín Perinatal CEDIP, Hospital Padre Hurtado, Síndrome de parto prematuro, septiembre 2014, n° 3, vol 2
3. Romero R, Espinoza J, Kuzanovic J P, et al. The preterm parturition syndrome BJOG 2006; 113 Supl: 17 - 42
4. Ascarelli MH, Morrison JC. Use of fetal fibronectin in clinical practice. Obstet Gynecol Surv 1997; 52: S1 - 12
5. Tekesin, I. Assessment of rapid fetal fibronectin in predicting preterm delivery. Obstet Gynecol 2005, 105 (2) 280 - 4
6. Iams, J. Prediction and early detection of preterm labor. Obstet Gynecol 2003, 101(2) 402 - 412
7. Hass D, Caldwell D, Kirkpatrick P et al. Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network metaanalysis. BMJ 2012 oct 9; 345: 2 6226
8. ACOG Committee opinion N° 475: antenatal corticosteroid therapy for fetal lung maturation. Obstet Gynecol 2011 feb; 117 (2 pt 1): 422 - 4

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

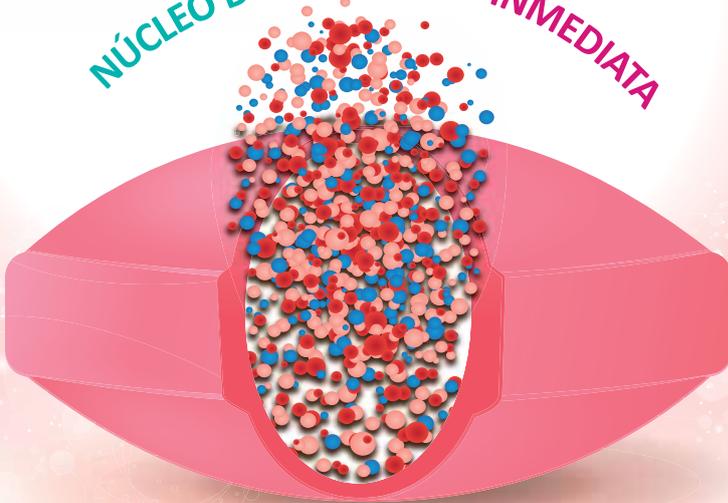
# Doxavit®

Succinato de Doxilamina 10 mg / Clorhidrato de Piridoxina 10 mg.

La solución

¡MÁS RÁPIDA! contra las NAÚSEAS en el EMBARAZO

NÚCLEO DE LIBERACIÓN INMEDIATA



RECUBRIMIENTO ENTÉRICO,

protege al comprimido en su paso por el estómago.

Libera más del **70%** de su contenido en 1 hora <sup>(1)</sup>

(1) Ficha de información médica ISP

**Silesia**  
Expertos en Salud Hormonal

# RESTRICCIÓN DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO

## INTRAUTERINE GROWTH RESTRICTION

DR. EDUARDO SEPÚLVEDA S. (1,2), DRA. FÁTIMA CRISPI B. MD. PHD (3), DR. ANDRÉS PONS G. (1,2) DR. EDUARD GRATACOS S. MD. (3)

1. Unidad de Medicina Materno Fetal y Centro Especializado de Vigilancia Materno Fetal (CEVIM). Clínica Las Condes, Santiago, Chile.
2. Hospital Sótero del Río, Santiago, Chile.
3. Centro de Medicina Materno Fetal y Neonatología de Barcelona. Hospitales Clinic y Sant Joan de Deu, Barcelona, España.

Email: eduardosepulveda@clinicalascondes.cl

### RESUMEN

*La restricción del crecimiento intrauterino es una importante causa de morbilidad y mortalidad perinatal, con consecuencias que pueden tener implicancias hasta en la vida adulta. No existen estrategias terapéuticas a la fecha por lo que, su manejo consiste principalmente en su diagnóstico y seguimiento para definir el momento de finalizar el embarazo, equilibrando los riesgos de prematuridad con la morbimortalidad esperada para cada condición fetal. En el presente artículo se describen las claves del diagnóstico, clasificación y seguimiento de acuerdo a estándares actuales que permitan el adecuado manejo clínico.*

*Palabras clave: Restricción de crecimiento fetal, crecimiento intrauterino retardado.*

### SUMMARY

*Intrauterine growth restriction is a major cause of perinatal morbidity and mortality with consequences that may have implications even in adulthood. No treatment have currently available, so, management is mainly based in diagnosis and monitoring in order to choose the right time to delivery, balancing the risks of prematurity with the expected morbidity and mortality. A precise diagnosis, classification and fetal surveillance according to current standards is discussed.*

*Key words: Fetal growth restriction.*

### INTRODUCCIÓN

El crecimiento fetal anormal durante la gestación ha sido asociado a mayor morbilidad perinatal, causada como consecuencia directa de los cambios fisiopatológicos que determinan esta condición así como la prematuridad asociada a su manejo. Un adecuado diagnóstico y vigilancia antenatal son fundamentales para disminuir su impacto perinatal a mediano y largo plazo.

El crecimiento fetal normal está regulado por factores maternos, fetales y placentarios. El normal comportamiento de estos tres factores permite al feto obtener un crecimiento en talla y peso genéticamente predeterminado.

Paralela a la morbilidad perinatal, existe evidencia que asocia la restricción de crecimiento intrauterino con importantes alteraciones en la vida adulta tanto metabólica como cardiovascular (1). Incluso ya en la infancia ha sido posible observar alteraciones en el desarrollo neurológico y cardiovascular (2).

Históricamente el manejo de esta condición se ha centrado en evitar resultados perinatales severos, como muerte fetal *in utero* (3). En la medida que se tenga el conocimiento y conciencia sobre cómo es posible interferir además, en resultados no neonatales, se estará en presencia de un cambio de concepto y manejo de la restricción de crecimiento.

### DEFINICIÓN

Se define como Restricción de Crecimiento Fetal (RCF), la condición por la cual un feto no expresa su potencialidad genética de crecimiento.

En términos operativos, existe consenso en incluir como grupo estudio a todos aquellos fetos cuyo percentil de crecimiento sea menor a 10, sub clasificándolos en diferentes categorías según su fisiopatología y severidad (4).

### CLASIFICACIÓN

Fisiopatológicamente, se debe diferenciar a los fetos constitucionalmente pequeños -que serán denominados Pequeños para Edad Gestacional (PEG)- de aquellos cuyo potencial genético de crecimiento se ha visto limitado (patológicos), descritos con el nombre Restricción del Crecimiento Fetal (RCF). Del grupo patológico se debe diferenciar entre el secundario a insuficiencia placentaria y los secundarios a daño fetal o placentario intrínseco, como genopatías o infecciones.

El grupo de principal interés en el manejo perinatal es el secundario a insuficiencia placentaria. Este grupo, según la edad gestacional de presentación, se clasifica en:

- Precozes a aquellos cuadros evidenciados antes de las 34 semanas y
- Tardíos, cuando ocurren después de esa edad gestacional. La fisiopatología, monitorización, finalización de la gestación y pronóstico de las restricciones del crecimiento fetal precozes y tardías son diferentes.

Los casos de inicio precoz tienden a ser más severos, representan un 20-30% de las RCF, se asocian a preeclampsia hasta en 50% y su morbilidad y mortalidad perinatal es alta, dado la prematuridad asociada. Destacan dos principales causas: una que agrupa infección, anomalías cromosómicas o genéticas como factores patológicos intrínsecos del feto y otra, la secundaria a insuficiencia placentaria severa. En estos casos el Doppler umbilical presenta muy buena sensibilidad siendo útil para su diagnóstico y monitorización. Son casos graves, que generan prematuridad, con mal pronóstico y por lo tanto, el desafío es la monitorización y decisión de cuándo finalizar la gestación, equilibrando mortalidad versus prematuridad.

Los de aparición tardía, de más de 34 semanas y en especial los de término, representan el 70-80% de las RCF. Su asociación con preeclampsia es baja (10 %), tienen habitualmente su origen en una insuficiencia placentaria leve y en este subgrupo el Doppler umbilical tiene una sensibilidad baja (<30%) y habitualmente es normal. En este grupo, el principal reto es el diagnóstico, considerando que puede explicar hasta un 50% de las muertes perinatales cercanas al término por su baja tolerancia a la hipoxia. Están asociados a mayor morbilidad, en especial metabólica y neurológica en la vida adulta y pueden pasar clínicamente desapercibidos.

De este modo, la RCIU precoz es de diagnóstico fácil y su reto es la monitorización y la RCIU tardía, el desafío está en el diagnóstico. Las principales diferencias de estas dos condiciones se muestran en la tabla 1.

**TABLA 1. DIAGNOSTICO Y CLASIFICACIÓN DE RETARDO DE CRECIMIENTO FETAL**

RCIU PRECOZ	RCIU TARDÍO
Problema: Manejo	Problema: Diagnóstico
Alto grado insuficiencia placentaria	Bajo grado insuficiencia placentaria
Hipoxia franca: Adaptación cardiovascular sistémica	Hipoxia moderada: Adaptación cardiovascular central
Feto inmaduro con tolerancia hipoxia alta: historia natural	Feto maduro con tolerancia hipoxia baja: escasa o nula historia natural
Baja prevalencia, pero alta mortalidad y morbilidad	Baja mortalidad, pero causa mayor de FMIU y alta morbilidad neurológica, alta prevalencia

*Francesc Figueras Eduard Gratacós. Update on the Diagnosis and Classification of Fetal Growth Restriction and Proposal of a Stage-Based Management Protocol. Fetal Diagn Ther. 2014 Jan 23.*

### FISIOPATOLOGÍA

Nos concentraremos exclusivamente en la fisiopatología de la RCF por insuficiencia placentaria. Una anomalía en la placentación determina un déficit de transporte de oxígeno y nutrientes y activa en el feto una serie de mecanismos de adaptación no perfectamente entendidos y que incluyen cambios metabólicos, endocrinos, hematológicos, cardiovasculares y también en el comportamiento fetal. Entre los eventos hemodinámicos, se puede observar una vasodilatación de territorio cerebral que busca privilegiar flujo sanguíneo altamente oxigenado hacia en territorio encefálico. Paralelamente y conforme ocurre un mayor deterioro fetal, el flujo de la Arteria Umbilical (AU), varía desde la normalidad a un aumento de resistencia mediante la disminución progresiva del flujo en diástole, que puede progresar hasta el flujo diastólico cero y finalmente el flujo diastólico reverso.

Un aumento de la postcarga del ventrículo derecho sumado a una disfunción ventricular, llevan a un significativo aumento de la precarga, que tiene su expresión clínica en la alteración de flujos venosos precordiales como *ductus* venoso y vena umbilical. La alteración en estos vasos pone el sello diagnóstico de disfunción cardíaca fetal en etapas avanzadas de deterioro fetal.

### PREDICCIÓN

Para predecir RCF se han utilizado diferentes estrategias como historia obstétrica previa, hallazgos en el embarazo actual, estudio Doppler de arterias uterinas (AUT) en primer y segundo trimestre y pruebas bioquímicas en sangre materna en primer trimestre, así como combinaciones de las anteriores.

Factores de riesgo en la historia son antecedente de RCF en embarazo previos, historia de pérdida reproductiva, en especial en segundo y tercer trimestre, enfermedad crónica que cause potencial daño vascular como diabetes, hipertensión crónica, lupus eritematoso sistémico u otras mesenquimopatías, trombofilias, consumo de tabaco y otras drogas, desarrollo de algunas infecciones maternas en especial citomegalovirus, toxoplasma y rubeola, pobre ganancia de peso durante el embarazo, hemoglobinopatías, embarazo múltiple, aneuploidias, anomalías placentarias como placenta previa y hemangiomas placentarios (5).

La persistencia de valores elevados en índices de resistencia de las arterias uterinas han sido asociados a desarrollo de RCF junto a preeclampsia y otros resultados adversos como muerte fetal *in utero*, desprendimiento prematuro de placenta normoinsera y parto prematuro. Desafortunadamente su sensibilidad para RCF es limitada por lo que, se ha intentado mezclar con otros factores para mejorar la sensibilidad (6).

### DIAGNÓSTICO

Un elemento fundamental para formular el diagnóstico de RCF es el cálculo adecuado de la edad gestacional.

El examen clínico de la altura uterina ha sido históricamente utilizado como *screening* sin embargo, su sensibilidad para RCF es sólo del 30%. Su uso masivo se justifica considerando que su costo es muy bajo.

La ecografía de rutina y su utilización, en conjunto con tablas de crecimiento adecuadas para la población estudiada, es el estándar de oro para la valoración de peso fetal. La mejor tabla de crecimiento para uso como referencia, es la creada con datos locales propios de la población en estudio idealmente con curvas de peso fetal y no neonatal (7).

Una vez establecido un peso fetal estimado bajo el percentil 10, es necesario diferenciar entre pequeño sano, denominado Pequeño para la Edad Gestacional (PEG) o patológico, denominado Restricción del Crecimiento Fetal (RCF) (8).

El primer paso es descartar patología intrínseca fetal o placentaria mediante una valoración anatómica detallada, incluyendo evaluación acuciosa de corazón fetal, revisión de resultados en ecografía de 11-14 semanas, incluyendo el aspecto de la placenta.

En casos severos se debe descartar etiología infecciosa, estudiando rubeola, toxoplasma y citomegalovirus. Se debe considerar un estudio cromosómico, en especial cuando el tamizaje para aneuploidias 11-14 es sospechoso y más aún, en presencia de alguna malformación asociada con polihidramnios.

Es importante completar la historia materna buscando descartar hipertensión arterial asociada y preeclampsia asociada.

Si bien la evidencia no justifica un estudio sistemático en todos los RCF,

el estudio de anticuerpos antifosfolípidos u otras trombofilias, debe ser considerado en los casos muy severos, en especial si aparecen otros elementos sugerentes en la historia como antecedentes familiares, fenómenos trombóticos previos, antecedente de pérdida reproductiva, historia de desprendimiento de placenta normoinsera o concomitancia con preeclampsia de inicio precoz.

Históricamente el estudio por velocimetría Doppler se basó en Arteria Umbilical (AU) considerando que existe evidencia suficiente para afirmar que su utilización mejora el pronóstico perinatal en este grupo de pacientes. La evidencia actual sugiere que la utilización de resistencia en arteria cerebral media (ACM), la relación cerebro/placentario (ACM/AU), arterias uterinas (AUT) y crecimiento fetal bajo el percentil 3, permite mejorar la identificación de los verdaderos RCF, es decir, aquel grupo de fetos bajo el percentil 10 que tienen resultado perinatal adverso. Posiblemente en el futuro se agregarán otros marcadores para RCF dentro del grupo de PEG que permitan mejorar la clasificación, considerando que este grupo también reporta resultado perinatal adverso en comparación con los fetos adecuados para la edad gestacional (AEG).

En resumen se pueden diferenciar tres grupos:

- **Pequeño para Edad Gestacional (PEG) normal**, creciendo entre percentiles mayor a 3 y menor a 10 con estudio Doppler normal
- **PEG anormal** cuando existe una anomalía intrínseca fetal como causa genética o infecciosa
- **Restricción de Crecimiento Fetal (RCF)**, cuando existe Doppler alterado o curva de crecimiento bajo percentil 3

Dentro del grupo de RCF se han sugerido varias clasificaciones, como la utilizada por el grupo de trabajo del Hospital Clinic de Barcelona (tabla 2).

### SEGUIMIENTO

Aquellos fetos PEG con Doppler normal, en los cuales fueron descartadas anomalías estructurales así como marcadores fetales o placentarios que orienten a causa genética o infecciosa, podrán ser citados a control de crecimiento fetal en dos semanas para nueva valoración de ausencia de patología.

En caso de PEG anormales se debe orientar el manejo y consejería según el diagnóstico obtenido. El eje central del manejo de la RCF consistirá en valorar en qué momento el término del embarazo aporta un beneficio mayor que la prematuridad. El seguimiento y control se basa en parámetros biofísicos y velocimetría Doppler. Existe evidencia de alteración secuencial de estos parámetros de manera paralela al estado ácido base fetal. La respuesta fetal a la hipoxia secundaria a disfunción placentaria puede ser subdividida en temprana y tardía.

### ARTERIA UMBILICAL

La arteria umbilical ha sido el parámetro históricamente más utilizado en el manejo de RCF, por ser útil tanto en su diagnóstico para los casos

**TABLA 2. CLASIFICACIÓN RESTRICCIÓN DE CRECIMIENTO FETAL Y MANEJO SUGERIDO**

<b>Tipo I</b>	-PFE < p3 -ICP < p5 (vasodilatación) -AU > p95 -IP medio AUt < p95	Vigilancia semanas Parto sobre 37 semanas Considerar riesgo de registro patológico en trabajo de parto
<b>Tipo II</b>	-Flujo diastólico ausente en AU en dos ocasiones sobre 50% de los ciclos en las dos arterias -Flujo diastólico reverso en Itsmo Aórtico	Vigilancia Bisemanal Parto sobre 34 semanas Considerar cesárea electiva
<b>Tipo III</b>	-Flujo diastólico reverso en AU -IP DV > p95	Alto riesgo FMIU Vigilancia cada 24-28 horas Parto sobre 30 semanas Cesárea
<b>Tipo IV</b>	-Variabilidad ausente sin medicación sedante que lo explique y/o desaceleraciones espontáneas -Flujo diastólico reverso en DV	Desaceleraciones espontáneas pueden justificar cesárea emergencia Variabilidad ausente o DV reverso parto cesárea sobre 26 semanas con corticoides completados Vigilancia cada 12-24 horas

PFE: Peso Fetal Estimado. p3: percentil 3. IP: Índice Pulsatilidad. AU: Arteria Umbilical. ACM: Arteria Cerebral Media. AUt: Arterias uterinas. ICP: Índice Cerebroplacentario. DV: Ductus Venoso. Todos los Doppler deben ser confirmados en dos evaluaciones, idealmente separadas por al menos 12 horas. Intervalos de evaluación recomendados son en ausencia de preeclampsia severa. Edad gestacional 26 semanas o menos se puede adaptar de acuerdo a expectativas de padres y/o estadísticas de sobrevivencia locales.

Adaptado de Francisc Figueras Eduard Gratacós. Update on the Diagnosis and Classification of Fetal Growth Restriction and Proposal of a Stage-Based Management Protocol. Fetal Diagn Ther. 2014 Jan 23.

severos como en el seguimiento. Presenta un deterioro progresivo y predecible conforme disminuye la superficie de intercambio placentaria, que va desde el aumento de resistencia hasta el flujo diastólico ausente o reverso. El uso de arteria umbilical en RCF ha sido asociado a menor mortalidad perinatal.

En las RCF precoces existe una buena correlación temporal y progresiva entre el flujo diastólico ausente o reverso y los eventos finales antes de la muerte fetal. Cercanos al término estos cambios vasculares pueden ser menos evidentes. Su normalidad se asocia a ausencia de mortalidad perinatal pero se debe tener en cuenta que muchas de las respuestas adaptativas ya han comenzado antes de visualizar cambios en la arteria umbilical (9).

### ARTERIA UTERINA

Su principal utilidad radica en la predicción y orientación diagnóstica de RCF, considerando que el eje central de la fisiopatología de la RCF por insuficiencia placentaria se puede identificar a través de la resistencia al flujo anormalmente elevado en la ecografía de cribado. Por otro lado, en el grupo de fetos que crecen bajo el percentil 10, su anormalidad ha sido asociada con peor resultado perinatal y por tanto, posiciona a esos fetos en el grupo de RCF (24).

### ARTERIA CEREBRAL MEDIA (ACM) Y RELACIÓN CEREBRO/PLACENTARIA (RCP)

Permite identificar el fenómeno de redistribución de flujos ante la hipoxia fetal, objetivando vasodilatación del territorio cerebral.

De gran valor en el manejo de RCF tardía, identifica fetos con resultado perinatal adverso con incremento del riesgo de cesárea de urgencia por registro patológico o menor competencia en desarrollo sicomotor a los dos años de vida (10).

Su valoración se puede interpretar de manera aislada como índices de resistencia menores al percentil 5 para la edad gestacional o en combinación con arteria umbilical en el denominado Índice Cerebro Placentario (ICP). Este último mejora la sensibilidad, considerando que el proceso de aumento de resistencia umbilical (placentaria) y de vasodilatación son continuos (11,12).

### FLUJOS VENOSOS

El ductus venoso es una buena forma de evaluar la disfunción cardíaca derecha asociada a hipoxia y acidemia durante la contracción atrial, donde el flujo anterógrado de la onda "a" puede verse progresivamente comprometido hasta llegar a cero o reverso. Es el mejor predictor de

riesgo de muerte fetal en RCF. Onda "a" ausente o reversa se relaciona con mortalidad perinatal independientemente de la edad gestacional por lo que, se considera una indicación de parto para toda edad gestacional si los corticoides han sido administrados. En un 90% de los casos predice entre 48 y 72 horas el deterioro del perfil biofísico. El aumento de resistencia sobre p 95 del *ductus* venoso también se asocia a alto riesgo de mortalidad pero con menor consistencia que onda "a" reversa o ausente (13). Su valoración es de gran utilidad en el manejo de RCF precoces con alteración de la arteria umbilical.

**ITSMO AÓRTICO (IAO)**

Normalmente el itsmo aórtico tiene flujo anterógrado. En la medida que disminuye la resistencia en territorio cerebral (vasodilatación) y aumenta la resistencia en territorio placentario puede aparecer flujo reverso en diástole, lo que ha sido asociado con mal resultado perinatal (14). Si bien en RCF temprano está asociado a mayor morbilidad neurológica y puede preceder a la alteración del *ductus* venoso, su utilidad clínica en este grupo aún es limitada. Por el contrario en RCF tardío, si bien se afecta con menor probabilidad es un promisorio diferenciador de conducta perinatal (15).

**REGISTRO ELECTRÓNICO FETAL**

A pesar de que su interpretación ha sido objeto de múltiples intentos de estandarización, mantiene una importante variabilidad intra e interobservador. Su utilidad clínica es dada principalmente por su alto valor predictivo negativo para ausencia de hipoxemia sin embargo, un resultado anormal "no reactivo" se debe considerar como inespecífico dada su alta tasa de falsos positivos. Cuando se utiliza registro computarizado, la disminución de variabilidad a corto plazo ha sido relacionada con acidosis (16).

**EVALUACIÓN LÍQUIDO AMNIÓTICO**

Su disminución ha sido asociada a pobre resultado perinatal en especial cuando es severa o en presencia de otros marcadores. Es considerado un marcador de respuesta crónica fetal. Si se compara con otros marcadores, principalmente Doppler su utilidad clínica es relativa.

**PERFIL BIOFÍSICO FETAL**

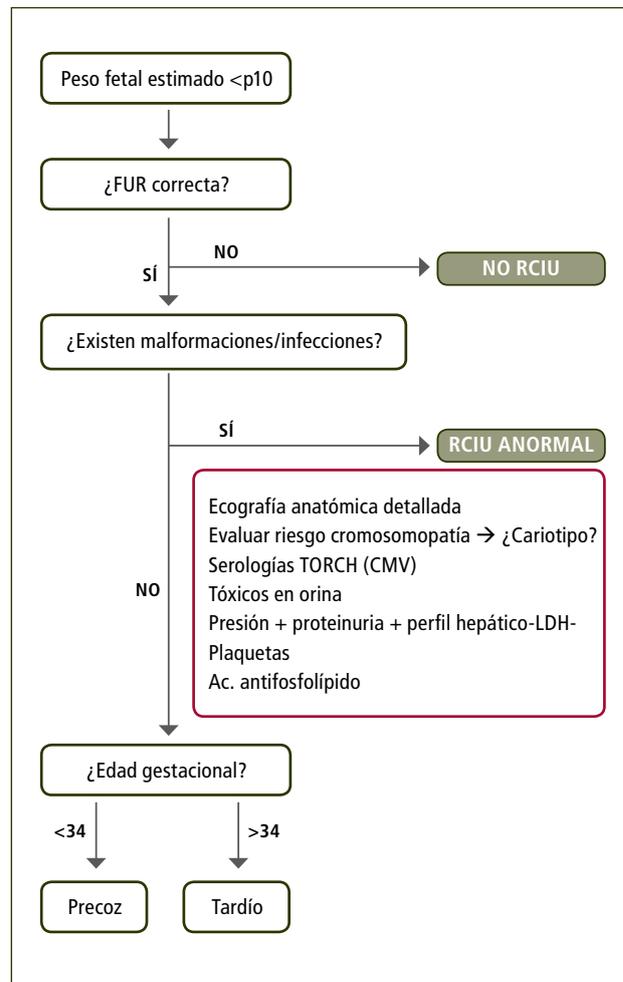
Está basado en un conjunto de variables biofísicas, junto al registro electrónico de la frecuencia cardíaca fetal. Se asocia con acidemia fetal pero con altas tasas de falsos positivos. Su eficacia no ha sido mostrada en evaluación de embarazos de alto riesgo y su utilidad es discutible cuando se dispone de evaluación por Doppler (17-19).

**MANEJO**

Las estrategias de manejo deben considerar como eje central un equilibrio entre el riesgo de mortalidad intrauterina y secuelas asociadas

de corto a largo plazo versus la morbimortalidad por prematuridad potencial (20). Diferentes estrategias de manejo han sido propuestas en base a lo anterior. En edades gestacionales extremas es especialmente necesario considerar las expectativas de los padres. La figura 1 presenta una estrategia de manejo.

**FIGURA 1. ESTRATEGIA DE MANEJO DE RCE**



Modificado con autorización de E. Gratacós  
Copyright Fundación Clinic Barcelona.

**PREVENCIÓN**

Múltiples estrategias han sido propuestas en la prevención de RCF como patología isquémica placentaria. A la fecha, sólo la aspirina (100 mg/día) iniciada antes de la semana 16 en pacientes con riesgo de preeclampsia, ha generado beneficios de interpretación variable en la prevención de RCF (21-23).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barker DJP. The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ* 1990; Vol 301: 1111
2. Fatima Crispi, Bart Bijmens, Francesc Figueras. Cardiac Remodeling in Fetal Growth Restriction. *Circulation* 2010;121:2427-2436
3. Miller J., Turan S., Baschat A. Fetal growth restriction. *Sem in perinatology*. 2008;32:274-280
4. F.Figueras-E.Gratacós. Alteraciones del Crecimiento Fetal, en Gratacos et al., *Medicina Fetal*,. Primera Edición, Madrid, Editorial Panamericana 2007, 639-650.
5. Chauhan S., Screening for fetal growth restriction, *Clin obtet and gynecol* 2006; 49, (2), 238-294
6. Zhong Y., .Odibo O. Firs trimestrer assessment of placenta function and the prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Prenatal Diagnosis* 2010;30:293-308
7. Chahuan S. et al., Intrauterine growth restriction: comparision of american college in obstetrics and Gynecologits practice bulletin with other national guidelines. *AJOG* 2009; 200:409.e1-409.e6
8. Figueras F., Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Apr;204(4):288-300.
9. Alfirevic Z., MD, and Nelson J., MD. Doppler ultrasonography in high-risk pregnancies: Systematic review with meta-analysis. *AJOG* 1995;172:1379-87
10. Sanz-Cortes M, et al: Fetal brain MRI texture analysis identifies different microstructural patterns in adequate and small for gestational age fetuses at term. *Fetal Diagn Ther* 2013;33: 122-129.
11. Cruz-Martinez R, et al: Fetal brain Doppler to predict cesarean delivery for non-reassuring fetal status in term small-for-gestational-age fetuses. *Obstet Gynecol* 2011;117:618-626.
12. Figueras F, Gratacós E. Update on the Diagnosis and Classification of Fetal Growth Restriction and Proposal of a Stage-Based Management Protocol. *Fetal Diagn Ther*. 2014 Jan 23.
13. Baschat AA, et al: Qualitative venous Doppler waveform analysis improves prediction of critical perinatal outcomes in premature growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:240-245.
14. Fouron JC, et al: The relationship between an aortic isthmus blood flow velocity index and the postnatal neurodevelopmental status of fetuses with placental circulatory insufficiency. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192: 497-503.
15. Figueras F, et al: Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: longitudinal changes in ductus venosus and aortic isthmus flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33:39- 43.
16. Hecher K, et al: Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 564-570.
17. Manning FA, et al: Fetal biophysical profile score. VI. Correlation with antepartum umbilical venous fetal pH. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:755-763.
18. Lalor JG1, Fawole B, Alfirevic Z, Devane D. Biophysical profile for fetal assessment in high risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1)
19. Cosmi E, et al: Doppler, cardiotocography, and biophysical profile changes in growth-restricted fetuses. *Obstet Gynecol* 2005;106: 1240-1245.
20. Cruz-Lemini M, et al: Risk of perinatal death in early-onset intrauterine growth restriction according to gestational age and cardiovascular Doppler indices: a multicenter study. *Fetal Diagn Ther* 2012;32:116-122.
21. Friedman A., MD, MPH, and Cleary K., MD, MSCE. Prediction and prevention of ischemic placental disease. *Seminars in Perinatology* 38 (2014) 177-182
22. Roberge S., Nicolaidis K., Demers S., Villa P., Bujold E. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 491-499
23. Bujold E., MD, MSc, Roberge S., MSc, Lacasse Y., MD, MSc, et al. Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction With Aspirin Started in Early Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2010;116:402-14
24. Alfirevic Z., MD, and Neilson J., MD. Doppler ultrasonography in high-risk pregnancies: Systematic review with meta-analysis. *AJOG* 1995;172:1379-87

El autor declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

# EMBARAZO GEMELAR

## TWIN PREGNANCY

DR. GUSTAVO RENCORET P. (1)

1. Unidad de Medicina Materno Fetal. Departamento de Ginecología y Obstetricia. Clínica Las Condes.

Email: grencoret@clc.cl

### RESUMEN

*El embarazo gemelar se presenta en 1 de cada 100 embarazos y su frecuencia ha aumentado en los últimos años como resultado de técnicas de fertilización asistida y la mayor edad materna. Por definición, es un embarazo de alto riesgo dado su mayor asociación con enfermedades del embarazo. El parto prematuro es la principal complicación, seguido de síndromes hipertensivos y restricción de crecimiento fetal. Hay complicaciones específicas de la placentación gemelar, como la transfusión feto fetal, la restricción de crecimiento selectivo y la perfusión arterial reversa. Todas ellas aumentan la morbi-mortalidad perinatal.*

*Palabras clave: Embarazo múltiple, embarazo gemelar.*

### SUMMARY

*Twin pregnancy presents in 1 every 100 pregnancies and its frequency has risen in the last years due to assisted fertility and advanced maternal age. By definition is a high risk pregnancy and is associated with increased risk of premature delivery, pregnancy induced hypertension and fetal growth restriction. Complications associated with abnormal twin placentation is feto-fetal transfusion, selective growth restriction and reversed arterial perfusion. All of them increases perinatal morbimortality.*

*Key words: Multiple pregnancy, twin pregnancy.*

### INTRODUCCIÓN

La frecuencia clásicamente se describe 1 en 80 para los gemelares dobles y 1 en 6.400 para los triples. La frecuencia de éstos se ha incrementado en un 70% en los últimos 30 años, presentándose en 32,1 por cada 1.000 embarazos (1). Las causas de este aumento se explican por la reproducción asistida y también por el aumento en la edad materna para los embarazos gemelares dicigóticos (2).

El embarazo gemelar se asocia con mayor frecuencia a complicaciones maternas y fetales. Las mujeres embarazadas con gemelos presentan mayor frecuencia de abortos, hiperemesis gravídica, anemia, hipertensión gestacional, trastornos hemorrágicos y mayor frecuencia de cesárea. Las complicaciones fetales más frecuentes son las asociadas al parto prematuro, muerte fetal y restricción de crecimiento fetal. Complicaciones específicas asociadas a la corionicidad son la transfusión feto fetal y la perfusión arterial reversa; y relacionadas con la amnionidad, la muerte fetal asociada al entrecruzamiento de cordón en los embarazos monoamnióticos.

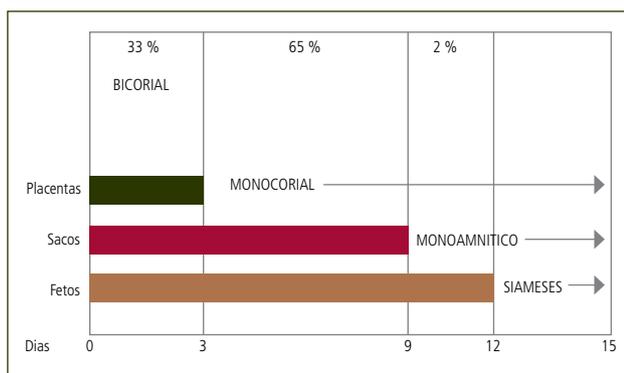
### Diagnóstico de corionicidad

El riesgo asociado al embarazo gemelar depende de su corionicidad y no de su cigocidad. De los embarazos dobles, 2/3 son bicigóticos y 1/3 monocigóticos. Desde el punto de vista obstétrico es importante definir la corionicidad o número de placentas y amnionidad o número de sacos amnióticos.

Todos los embarazos bicigóticos son bicoriales. La corionicidad de los embarazos monocoriales depende del momento en que se divide el

huevo. Si la división ocurre hasta el 3<sup>er</sup> día post concepción, el embarazo es bicorial y biamniótico. Si ocurre entre el 3<sup>er</sup> y 9<sup>no</sup> día el embarazo es monocorial y biamniótico. Entre el 9<sup>no</sup> y 13<sup>avo</sup> día será monocorial y monoamniótico. Luego del 13<sup>avo</sup> día el embarazo es monocorial, monoamniótico y con fusión de los fetos o pagos (siameses) (figura 1).

**FIGURA 1. CAUSAS PARTO PREMATURO**



En gemelos monocigóticos, días de división postfecundación. División placentaria y amniótica (The 11-14 week Scan, Fetal Medicine Foundation. K. Nicolaidis).

El diagnóstico de corionicidad se realiza mediante ecografía. La presencia del signo de lamda (sacos amnióticos con corion entre las membranas) es patognomónica de bicorionicidad en cualquier momento del embarazo. El signo de la "T" o amnios fusionados sin corion en la base del saco se observa en los embarazos monocoriales, pero este signo pierde sensibilidad después de las 16 semanas (figura 2). Otras formas de diagnosticar bicorionicidad son la presencia de placentas separadas y los sexos fetales distintos; lo que combinados, dan una sensibilidad y especificidad mayor al 90% (3). Si no es posible definir la corionicidad, se recomienda clasificar el embarazo como monocorial para asegurar un adecuado control y evitar la no pesquisa de complicaciones asociadas a la monocorionicidad.

Se recomienda definir a los gemelos como uno y dos y describir la posición de los fetos como arriba/abajo y derecha/izquierda para no confundirlos en ecografías sucesivas.

Para un embarazo triple, existen diversas combinaciones. Si hay tres placentas y tres amnios, se define como tricorial triamniótico. Si hay dos placentas y tres amnios, se define como un bicorial triamniótico, lo que implica que un par es monocorial. Si hay dos placentas y dos sacos amnióticos, se define como un embarazo triple bicorial biamniótico lo que implica que un par es monocorial monoamniótico.

Se sugiere fechar el embarazo gemelar en la ecografía de 11-14 semanas (LCN 44-84mm), según el LCN en caso de una FUR no segura ni confiable. La curva de LCN de embarazo único se aplica para el embarazo gemelar ya que no hay diferencias significativas en la biometría embrionaria entre embarazos simples y múltiples (4). Si hay

**FIGURA 2. DIFERENCIACIÓN EN EMBARAZO MONO Y BICORIAL**

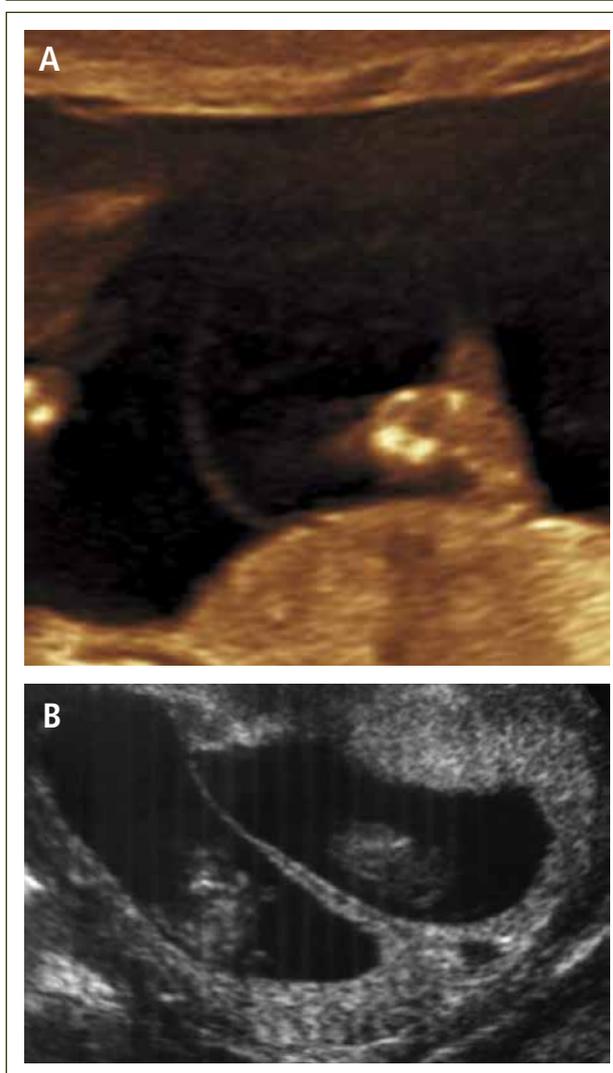


Figura 2. a) Signo "T" de Embarazo Monocorial. b) Signo "Lambda" en Embarazo Bicorial.

discordancia entre la LCN y la FUR, se establecerá la edad gestacional basándose en la longitud céfalo nalgas del feto de mayor tamaño para evitar el error de datar según la longitud de un feto con restricción precoz (5).

#### Seguimiento del embarazo gemelar

Todo embarazo gemelar debe ser controlado por un médico gineco-obstetra y matrona y ser referido a un centro de atención terciaria o secundaria si se cuenta con un obstetra.

Luego del control de ingreso prenatal se solicitará una ecografía entre las 11 y 14 semanas. Definido el número de fetos y la corionicidad, el seguimiento será diferenciado. El control de ingreso deberá incluir una anamnesis dirigida en la búsqueda de factores de riesgo para

parto prematuro y síndromes hipertensivos del embarazo, examen físico, peso y talla con cálculo de IMC (Índice de Masa Corporal) y presión arterial.

**Exámenes**

Los exámenes de control prenatal incluyen hemograma, grupo sanguíneo y Rh, *Coombs* indirecto, sedimento de orina, urocultivo, glicemia en ayunas, VDRL y VIH.

Se discutirá caso a caso el tamizaje de enfermedades tiroideas con TSH, antígeno de superficie de Hepatitis A y cultivo cervical o PCR para *Chlamydia*, especialmente en mujeres jóvenes dada su alta prevalencia.

Los exámenes se repetirán, solicitando Hemograma a las 20-24 semanas y 28 semanas. PTG con 75 gr de glucosa a las 24-26 semanas y urocultivo y VDRL a las 28 semanas.

**Suplemento vitamínico**

Se recomienda iniciar ácido fólico en dosis de 5 mg/día hasta las 14 semanas y suplemento de hierro desde el inicio dado la mayor prevalencia de anemia en embarazos gemelares. No hay evidencia que sugiera la suplementación con calcio, vitamina C y E o ácidos grasos omega 3, por lo que no se deberán indicar de forma rutinaria (6-8).

**Dieta**

En cuanto a la dieta y sugerencia de incremento de peso, ésta dependerá del IMC en el primer control prenatal. No hay recomendaciones específicas para el embarazo gemelar y se deberán aplicar los criterios de incremento de peso sugeridos para el embarazo único (9). Se recomienda no comer "por dos" e informar que el requerimiento calórico sólo se incrementa en 300 cal/día en la segunda mitad del embarazo. Se deberá derivar al nutricionista a embarazadas con IMC sobre 30 kg/m<sup>2</sup> y comentar la contraindicación de bajar de peso durante el embarazo.

**Ecografías**

Se solicitará a las 11-14 semanas donde, además de definir corionicidad, se ofrecerá tamizaje de enfermedades cromosómicas (ver más adelante). Se realizará una ecografía entre las 20-24 semanas para la pesquisa de malformaciones anatómicas. El uso generalizado de medición de cérvix y Doppler de arterias uterinas para la pesquisa de parto prematuro y preeclampsia no está recomendado (10). En el caso del embarazo monocorial, las ecografías de 16 a 24 semanas tienen el objetivo de pesquisar signos de transfusión feto fetal (ver más adelante). Las ecografías de 24 semanas en adelante serán de crecimiento donde se deberá estimar el peso fetal y definir el percentil de crecimiento según las tablas de embarazo único, dado que no hay diferencias significativas al usar tablas de embarazos múltiples. En Chile, se recomienda usar la tabla de Alarcón-Pitaluga para este efecto (11). En cada ecografía se estimará el peso y su discrepancia

(feto de mayor peso-feto menor peso/feto de mayor peso) además del volumen de líquido amniótico. El Doppler estará indicado en caso de crecimiento discordante (mayor de 25% y/o un feto con crecimiento menor al percentil 10).

**Control prenatal**

-Embarazo Monocorial: Se recomiendan al menos nueve controles. Éstos deberán incluir control de policlínico y ecografía a las semanas 16, 18, 20, 22, 24, 28, 32, 34 y 36.

-Embarazo Bicorial: Se recomiendan seis controles. Luego del ingreso prenatal y ecografía para definir la corionicidad, se recomienda control obstétrico y ecografía a las 20, 24, 28, 32, 34 (sin ecografía) y 36 semanas (12).

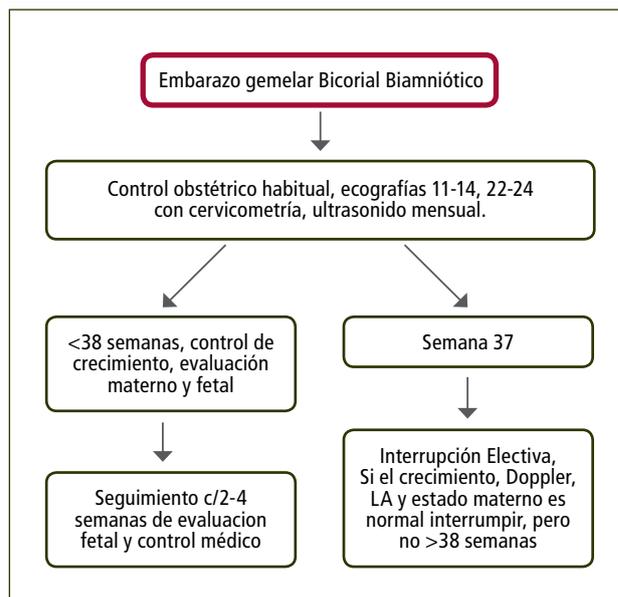
-Embarazo Triple: El seguimiento será definido según la corionicidad con la diferencia que estos controles se harán hasta la semana 34.

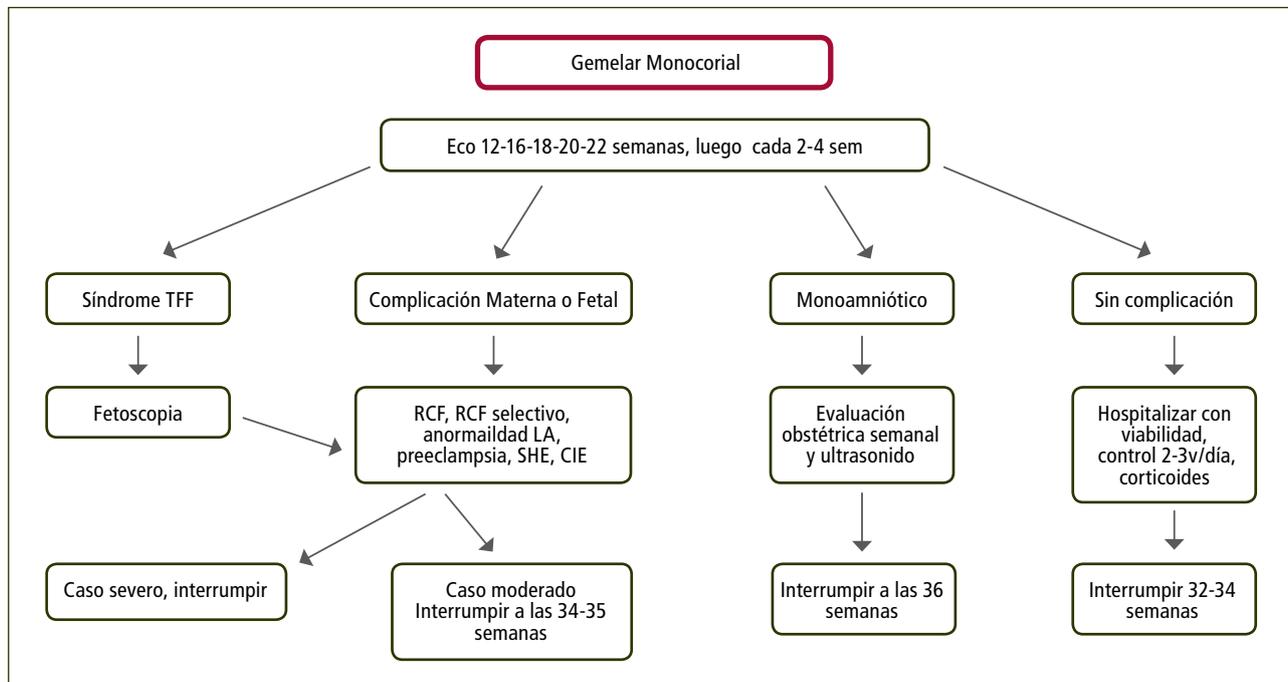
**Momento de interrupción de embarazo gemelar no complicado**

-Embarazo Bicorial Biamniótico: Considerando que el 60% de estos embarazos nacen espontáneamente antes de las 37 semanas y que el riesgo de muerte fetal inesperada aumenta desde las 38 semanas en adelante, se recomienda la interrupción a las 37 semanas (figura 3).

-Embarazo Monocorial Biamniótico: Considerando que el 60% de estos embarazos nacen espontáneamente antes de las 37 semanas y que el riesgo de muerte fetal inesperada aumenta desde las 38 semanas en adelante, se recomienda la interrupción a las 36 semanas previa dosis de maduración pulmonar (figura 4).

**FIGURA 3. MANEJO EMBARAZO BICORIAL BIAMNIÓTICO**



**FIGURA 4. MANEJO EMBARAZO MONOCORIAL BIAMNIÓTICO**

-Embarazo Triple: Considerando que el 75% de estos embarazos nacen espontáneamente antes de las 35 semanas y que el riesgo de muerte fetal inesperada aumenta desde las 36 semanas en adelante, se recomienda la interrupción a las 35 semanas previo uso de corticoides (12).

#### Vía del parto

Indicaciones absolutas de parto por cesárea son el embarazo monoamniótico, gemelos pagos e independiente de la corionicidad, la presentación no cefálica del primer gemelar. Indicación relativa es la presentación cefálica del gemelo uno con presentación no cefálica del gemelo dos.

#### Tamizaje de enfermedades cromosómicas

El tamizaje de enfermedades cromosómicas se realiza en la ecografía de 11-14 semanas mediante la combinación del riesgo asociado a la edad materna, marcadores ecográficos como la translucencia nucal, presencia de hueso nasal, flujo tricuspídeo, ductus venoso y marcadores bioquímicos (B-hCG libre y PAPA-A).

Si sensibilidad del tamizaje para trisomía 21 en gemelos es de 87% para la combinación de edad materna y marcadores ecográficos y sube a 93% con la adición de marcadores bioquímicos (13,14).

El DNA fetal en sangre materna, aún cuando ha mostrado alta sensibilidad en el *screening* de trisomía 21 en embarazo múltiple, no se puede recomendar dado el bajo número de estudios publicados hasta el momento (15).

#### Parto prematuro

El parto prematuro está considerablemente aumentado en el embarazo gemelar, siendo el 50% de los partos menor a las 37 semanas y el 10% antes de las 32 semanas (10). Esto está directamente relacionado con el número de fetos, siendo la frecuencia de parto prematuro en embarazo triple aún mayor (30% bajo las 32 semanas).

Predicción de parto prematuro: El antecedente de un parto prematuro y cérvix menor a 25 mm entre las 20-24 semanas son los mejores predictores de parto prematuro en embarazos gemelares (16). La monitorización de actividad uterina, fibronectina y cultivos vaginales de rutina en búsqueda de infecciones cérvico vaginales no han mostrado utilidad en la predicción del parto prematuro.

En relación a la prevención del parto prematuro, el reposo en cama, tocolíticos orales de mantención y cerclaje no han mostrado ser de utilidad en la prevención del parto prematuro (17,18). La progesterona si bien no ha disminuido la frecuencia de parto prematuro, en un metaanálisis mostró disminuir la morbilidad neonatal compuesta asociada a la prematurez, motivo por el que podría recomendarse su uso en dosis de 200 mg /día vaginal (19).

Los corticoides tienen la misma indicación que para embarazos simples con amenaza de parto prematuro entre las 24 y 35 semanas.

#### Síndromes hipertensivos del embarazo

El embarazo múltiple presenta un riesgo mayor de presentar preeclampsia que el embarazo simple. Es así como el riesgo

se triplica en el embarazo doble y es nueve veces mayor en el embarazo triple (20). Varios estudios han evaluado diversos métodos de tamizaje, ya sea presión arterial, proteinuria y Doppler de arterias uterinas. Hasta ahora, el método más efectivo es la toma de presión arterial en cada control obstétrico. El Doppler de arterias uterinas tiene una baja sensibilidad en el segundo trimestre para la predicción de preeclampsia y no hay estudios predictivos a las 11-14 semanas, motivo por el que no se recomienda (21). Las guías NICE recomiendan para la prevención de la preeclampsia el uso de aspirina a dosis de 75 mg/día desde las 16 a 32 semanas en mujeres con embarazo múltiple que cumplan con cualquiera de los siguientes criterios: primigesta, mayor de 40 años, período intergenésico sobre 10 años, historia familiar de preeclampsia o IMC sobre 35 Kg/m<sup>2</sup> (22).

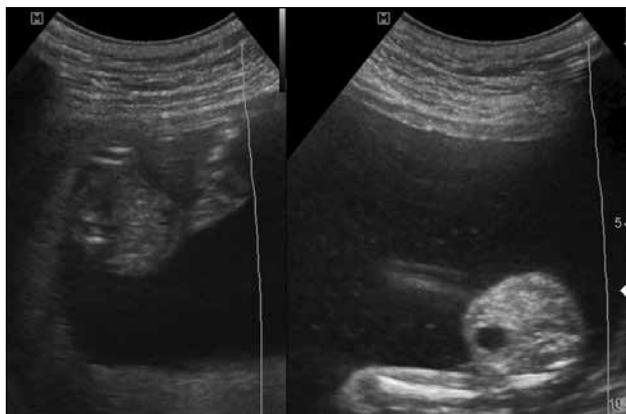
**Complicaciones específicas de los embarazos monocoriales**

Síndrome de Transfusión Feto-Fetal

Se presenta en 3 de 100.000 RNV. El 20-25% de los embarazos son monocoriales y 10-15% de éstos se complicarán con una transfusión, la que se produce por desequilibrio de las anastomosis arteriovenosas placentarias. En su presentación más severa se presenta en uno de cada siete embarazos monocoriales con un 70 a 90% de mortalidad o daño neurológico severo (23). El seguimiento ecográfico en embarazos monocoriales debe ser cada dos semanas entre las semanas 16 y 24, y en caso de haber plegamiento de las membranas amnióticas, el seguimiento deberá ser semanal.

El diagnóstico se realiza bajo las 26 semanas mediante ecografía con la secuencia anhidramnios/polihidramnios donde el saco amniótico mayor mide >8 cm (bajo 20 semanas) y >10 cm entre las 20 y 25 semanas con vejiga fetal grande en el feto receptor y saco <2 cm y ausencia de vejiga en el feto donante o *stuck twin* (figura 5). La clasificación más usada es la de Quintero y colaboradores (24) (tabla 1).

**FIGURA 5. EMBARAZO GEMELAR MONOCORIAL CON TRANSFUSIÓN FETO-FETAL 18 SEMANAS**



En el primer cuadro, feto con anhidramnios (*stuck twin*) y vejiga ausente y el segundo con polihidroamnios y vejiga presente.

**TABLA 1. ESTADIOS CLÍNICOS DE QUINTERO PARA LA CLASIFICACIÓN DE SÍNDROME DE TRANSFUSIÓN FETO-FETAL**

<b>Etapa 1</b>	Secuencia polihidramnios/anhidramnios (receptor/donante), vejigas visibles
<b>Etapa 2</b>	Vejiga de gemelo donante no visible en al menos 60 minutos de observación, Doppler fetal de ambos gemelos dentro de límites normales
<b>Etapa 3</b>	Doppler críticamente alterado en cualquiera de los gemelos: arteria umbilical con flujo ausente/reverso al fin de diástole, ductus venoso con flujo reverso, vena umbilical con flujo pulsátil
<b>Etapa 4</b>	Presencia de ascitis, derrame pleural o pericárdico, edema cutáneo o hídrops presente en uno o ambos gemelos
<b>Etapa 5</b>	Muerte de uno o ambos gemelos

El tratamiento es mediante fetoscopia con ablación láser de las anastomosis A-V superficiales para los estadios 2 a 4 de Quinteros. Para el Estadio 1, la conducta es expectante con seguimiento y tratamiento de progresar a Estadio 2 (25). El pronóstico en general para la coagulación láser es de una sobrevida de 30% para ambos gemelos, 30% sobrevida para un feto y 30% mortalidad intrauterina para ambos (26).

El amniodrenaje bajo las 26 semanas no se recomienda dado su asociación con peor resultado neurológico a largo plazo y menor sobrevida. Aún falta evidencia para recomendar la ablación láser sobre las 26 semanas (27,28).

Se sugiere la interrupción electiva para los estadios 1 y 2 a las 35 semanas y a las 32 semanas para los estadios 3 y 4.

Restricción de crecimiento selectiva RCFs

Se presenta en el 15-25% de los embarazos monocoriales. Se diagnostica cuando uno de los gemelos se encuentra creciendo bajo el percentil 10 para la edad gestacional. La discordancia mayor de 25% no es criterio de RCFs, pero es indicación de seguimiento ecográfico más estricto.

Existen tres tipos definidos por el flujo diastólico en el Doppler de la Arteria Umbilical (AU) (29).

**TABLA 2. CLASIFICACIÓN Y PRONÓSTICO DE LA RCF SELECTIVA EN EMBARAZO MONOCORIAL**

TIPO	DOPPLER ARTERIA UMBILICAL (AU)	DETERIORO Y MUERTE
Tipo I	Flujo diastólico presente en la AU	0%-2,6%
Tipo II	Flujo diastólico ausente/reverso persistente en la AU	90%-0%
Tipo III	Flujo diastólico intermitente ausente/reverso en AU	10%-15%

El manejo de la RCFs depende de la clasificación del feto afectado:

**RCFs tipo I:** Dado buen pronóstico, progresión infrecuente y a su nula o escasa secuela neurológica el manejo es expectante con seguimiento ecográfico semanal o bisemanal. En caso de mantener Doppler normal, se sugiere la interrupción después de las 35 semanas.

**RCFs tipo II:** Este grupo se asocia a un deterioro precoz intrauterino en aproximadamente el 90% de los casos con tasas elevadas de mortalidad tanto del feto afectado (29%) como del feto sano (22%). El deterioro precoz requiere frecuentemente interrupción a las 30 semanas. El manejo activo con ligadura del cordón del gemelo con restricción ofrece las tasas más altas de sobrevivencia del gemelo normal en comparación con la foto coagulación láser de la placenta (90,9% vs. 74%, respectivamente) (30,31). Dado el marco legal en Chile, éste es un tratamiento que no se puede ofrecer y la recomendación es el seguimiento ecográfico e interrupción en caso de deterioro fetal. La consejería a las padres es fundamental en estos casos. La interrupción se sugiere después de las 28 semanas.

**RCF tipo III:** El manejo puede ser expectante o activo. No existen estudios randomizados que establezcan la mejor terapia en RCFs con flujo reverso intermitente umbilical. Opiniones de expertos plantean que el manejo expectante debe ser similar al tipo II, con seguimientos ecográficos con Doppler semanal si el Doppler venoso es normal, o seguimientos más frecuentes si hay alteraciones venosas iniciales. El manejo activo con mejores resultados de sobrevivencia del gemelo sano es la coagulación del cordón del gemelo RCF. La fotocoagulación láser se asocia con tasas muy elevadas de mortalidad del feto afectado (75%) durante la primera semana post procedimiento, pero con reducción significativa de mortalidad del gemelo sano (32). Se plantea la interrupción a las 32-34 semanas.

#### Secuencia Perfusión Arterial Reversa (Feto acardio/acéfalo)

La frecuencia es de 1 en 30 mil embarazos (1% de los monocoriónicos). Se produce por una malformación vascular placentaria donde un feto recibe por su vena umbilical sangre pulsátil desoxigenada desde la arteria umbilical de feto donante. Desde el receptor, acardio y acéfalo,

se observa una arteria umbilical con sangre más desoxigenada y flujo no pulsátil hacia la placenta. El pronóstico depende del tamaño del feto acardio, con un 100% de mortalidad para el feto donante si éste pesa 70% o más que el feto donante.

El tratamiento se ofrece entre las 16 y 18 semanas y hay diversos métodos como la oclusión fetoscópica del cordón del feto acárdico mediante pinza bipolar o la coagulación con láser o alcohol de los vasos peri umbilicales de este feto, todos con resultados similares (50-60% sobrevivencia) (33).

#### Síndrome de Anemia policitemia (TAPS Twin anemia-policitemia syndrome)

Es un grado menor de transfusión feto fetal que aparece en el tercer trimestre y que se caracteriza por anemia en el feto donante y policitemia en el receptor, sin discordancia de líquido amniótico. El criterio diagnóstico prenatal se realiza con la velocidad de la arteria cerebral media cuando el donante se encuentra bajo 0,5 MoMs y el receptor sobre 1,5 MoMs (34). Ni la transfusión sanguínea al feto anémico ni la fetoscopia con coagulación laser han mostrado utilidad en esta patología (27), y probablemente, hecho el diagnóstico después de las 30 semanas, la indicación es la interrupción (35).

#### Embarazo monocorial monoamniótico

Ocurre en el 1% de los embarazos monocoriales. Antiguamente la mortalidad era de un 50%, pero con el diagnóstico precoz, corticoides, control obstétrico e interrupción precoz esta es ahora entre un 10-20%. La principal causa de muerte es el entrecruzamiento de los cordones. Se recomienda la vigilancia fetal estricta 2-3 veces al día (ecografía mas registro basal no estresante) hospitalizado desde las 26-28 semanas y corticoides precoces dada la alta tasa de prematuridad. Se estima que la muerte fetal inesperada y súbita ocurre entre un 5 a 10% después de las 32 semanas y se recomienda la interrupción a las 32-34 semanas (36).

#### **Muerte fetal en el embarazo gemelar**

La muerte fetal en gemelares se presenta en mayor frecuencia que los embarazos únicos. Considerando que en Chile la frecuencia de muerte fetal es de 7 en 1.000 embarazos (37), el embarazo bicorial presenta este evento adverso en 12 por 1.000 y el triple en 31 por 1.000 embarazos (38). La muerte de un gemelo es particularmente riesgosa en el embarazo múltiple. Las primeras 48 horas son las más riesgosas, dado que se asocia a un 12 % de muerte del otro gemelo en el caso de monocoriales y 4% en bicoriales (39). Dado los cambios hemodinámicos asociados a este evento, el feto superviviente puede presentar alteración severa del neuro-desarrollo hasta en un 20 % de los casos.

Se sugiere que para gemelos bicoriales con muerte fetal entre las 24 a 34 semanas, el manejo será expectante con interrupción luego de corticoides a las 34 semanas. En monocoriales se sugiere evaluar anemia fetal mediante arteria cerebral media en el gemelo sobreviviente, con transfusión sanguínea o interrupción inmediata. Si no hay compromiso hemodinámico se sugiere interrupción a las 32-34 semanas previo corticoides (40).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jewell SE, Yip R: Increasing trends in plural births in the United States. *Obstet Gynecol* 84:229-232, 1995.
2. Russell RB, Petrini JR, Damus K, et al: The changing epidemiology of multiple births in the United States. *Obstet Gynecol* 101:129-135, 2003.
3. Lee YM, Cleary-Goldman J, Thaker HM et al. Antenatal sonographic prediction of twin chorionicity. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2006; 195:(3)863-7.
4. Dias T, Mahsud-Dornan S, Thilaganathan B et al. First-trimester ultrasound dating of twin pregnancy: are singleton charts reliable? *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2010; 117:979-84.
5. Salomon LJ, Cavicchioni O, Bernard JP et al. Growth discrepancy in twins in the first trimester of pregnancy. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2005; 26:(5)512-6.
6. Dubois S, Dougherty C, Duquette MP et al. Twin pregnancy: the impact of the Higgins Nutrition Intervention Program on maternal and neonatal outcomes. *American Journal of Clinical Nutrition* 1991; 53:(6)1397-403.
7. Villar J, Purwar M, Meriadi M et al. World Health Organisation multicentre randomised trial of supplementation with vitamins C and E among pregnant women at high risk for pre-eclampsia in populations of low nutritional status from developing countries. *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2009; 116:(6)780-8.
8. Olsen SF, Secher NJ, Tabor A et al. Randomised clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2000; 107:(3)382-95.
9. National Institute for Health and Clinical Excellence. Weight management before, during and after pregnancy. NICE public health guidance 27. London: NICE; 2010.
10. NICE Guidelines. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Multiple Pregnancy. 2011 " Preventing Preterm Birth" Chapter 8. RCOG.
11. Jaime Alarcón, Yasna Alarcón, Enrique Hering, Rolly Buccioni. Curvas Antropométricas de Recién nacidos en Chile. *Arch Pediatr Urug* 2010; 81(3): 200-207
12. NICE Guidelines. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Multiple Pregnancy. 2011 " Timing of Birth" Chapter 10. London, RCOG.
13. Sepulveda W, Wong AE, and Casasbuenas A. Nuchal translucency and nasal bone in firsttrimester ultrasound screening for aneuploidy in multiple pregnancies. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2009; 33:(2)152-6.
14. Gonc A, Borrell A, Meler E et al. Prevalence and perinatal outcome of dichorionic and mono chorionic twins with nuchal translucency above the 99(th) percentile and normal karyotype. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2010; 35:(1)14-8.
15. Gil M, Quezada M, Bregant B, Syngelaki A, Nicolaides K.H Cell-Free DNA Analysis for Trisomy Risk Assessment in First-Trimester Twin Pregnancies *Fetal Diagn Ther* 2014;35:204-211.
16. Souka AP, Heath V, Flint S, Sevastopoulo I, Nicolaides KH. Cervical length at 23 weeks in twins for predicting spontaneous pr. delivery. *Obstet Gynecol* 1999;94:450-4.
17. Berghella V, Odibo AO, To MS, Rust OA, Althusius SM. Cerclage for short cervix on ultrasonography: meta-analysis of trials using individual patient-level data. *Obstet Gynecol*. 2005; 106:181-9.
18. Yamasmit W, Chaithongwongwatthana S, Tolosa JE, Limpongsanurak S, Pereira L, Lumbiganon P. Prophylactic oral betamimetics for reducing preterm birth in women with a twin pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD004733.
19. Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:124. e1-19.
20. Kovacs BW, Kirschbaum TH, and Paul RH. Twin gestations: I. Antenatal care and complications. *Obstetrics and Gynecology* 1989; 74:(3 Pt 1)313-7.
21. Yu CKH, Papageorghiou AT, Boli A et al. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction in twin pregnancies at 23 weeks of gestation by transvaginal uterine artery Doppler. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2002; 20:(6)535-40.
22. NICE Guidelines. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Multiple Pregnancy. 2011 pp 124. London, RCOG.
23. Blickstein I. Monochorionicity in perspective. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 235 - 238.
24. Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, Bornick PW, Johnson PK, Kruger M. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol*. 1999;19 (8 Pt 1): 550 - 555.
25. Bebbington MW, Tiblad E, Huesler-Charles M, Wilson RD, Mann SE, Johnson MP. Outcomes in a cohort of patients with stage I twin to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36: 48 - 51.
26. Lewi L, Jani J, Blickstein I, Huber A, Gucciardo L, Van Mieghem T, et al. The outcome of monochorionic diamniotic twin gestations in the era of invasive fetal therapy: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 514 - 518.
27. Middeldorp J, Lopriore E, Sueters M, Klumper F, Kanhai H, Vandenbussche F, Oepkes D. Twin-to-twin transfusion syndrome after 26 weeks of gestation: is there a role for fetoscopic laser surgery? *BJOG* 2007; 114: 694 - 698.
28. Valsky DV, Eixarch E, Martinez-Crespo JM, Acosta ER, Lewi L, Deprest J, Gratacós E. Fetoscopic laser surgery for twin-to-twin transfusion syndrome after 26 weeks of gestation. *Fetal Diagn Ther* 2012; 31 (1): 30 - 34.
29. Gratacos el al. A classification system for selective intrauterine growth restriction in monochorionic pregnancies according to umbilical artery Doppler flow in the smaller twin. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 28-34
30. Quintero R, Bornick P, Morales W, Allen M. Selective photocoagulation of communicating vessels in the treatment of monochorionic twins with selective growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 689 - 696.
31. Chalouhi GE, Marangoni MA, Quibel T, Deloison B, Benzina N, Essaoui M, et al. Active management of selective intrauterine growth restriction with abnormal Doppler in monochorionic diamniotic twin pregnancies diagnosed in the second trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 2013; 33(2) :109 - 115.
32. Gratacós E, Antolin E, Lewi L, et al. Monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction and intermittent absent or reversed end-

diastolic flow (Type III): feasibility and perinatal outcome of fetoscopic placental laser coagulation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 669 - 675.

**33.** Corbacioglu A, Gul A, Bakirci I, Gedikbasi A, Yildirim G. Treatment of twin reversed arterial perfusion sequence with alcohol ablation or bipolar cord coagulation. *Int J Gynecol Obstet* 2012; 117: 257 - 259.

**34.** Slaghekke F, Kist WJ, Oepkes D, Paskan SA, Middeldorp JM, Klumper FJ, et al. Twin anemia-polycythemia sequence: diagnostic criteria, classification, perinatal management and outcome. *Fetal Diagn Ther* 2010; 27 (4): 181 - 190.

**35.** Lewi L, Deprest J, Hecher K. The vascular anastomoses in monochorionic twin pregnancies and their clinical consequences. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208 (1): 19 - 30.

**36.** Roger, B Newman, Elizabeth Ramsey Unal. Multiple Gestation: Timing of indicated late preterm and early term Birth in Uncomplicated Dichorionic, Monochorionic, and Monoamniotic Twins. *Seminars in Perinatology* 2011: 277-285

**37.** Fuente DEIS minsal en [www.deis.gov.cl](http://www.deis.gov.cl)

**38.** Garne E and Andersen HJ. The impact of multiple pregnancies and malformations on perinatal mortality. *Journal of Perinatal Medicine* 2004; 32:(3)215-9.

**39.** Ong SSC, Zamora J, Khan KS et al. Prognosis for the co-twin following single-twin death: a systematic review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2006; 113:(9)992-8.

**40.** Susana Barba, Jorge Carvajal, Pauta de maenjo del embarazo múltiple complicado con la muerte fetal in utero de un gemelo. *Revista Chil Obstet Ginecol* 2012;77(2): 159-168

El autor declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

# CIRUGÍA FETAL

## FETAL SURGERY

DR. JUAN LUIS LEIVA B., DR. HERNÁN MUÑOZ S., DR. GUSTAVO RENCORET P., DR. ANDRÉS PONS G. (1)

1. Unidad de Medicina Materno-Fetal. Departamento de Ginecología y Obstetricia. Clínica Las Condes.

Email: jleiva@clc.cl

### RESUMEN

*El campo de la cirugía fetal es de reciente comienzo y rápida evolución. Con el avance en las herramientas de diagnóstico prenatal, la capacidad de diagnóstico de condiciones fetales susceptibles de ser tratadas in utero ha dado paso a una serie de procedimientos destinados a dar solución a situaciones que, de no ser por estas intervenciones, terminarían en un resultado adverso perinatal. Las técnicas descritas para la terapia fetal incluyen procedimientos percutáneos guiados por ultrasonido, cirugía fetal abierta y cirugía mínimamente invasiva. En este artículo se presentan las diversas condiciones fetales tributarias de cirugía fetal y se discuten las opciones terapéuticas actuales para cada una.*

*Palabras clave: Cirugía fetal, fetoscopia, terapia fetal.*

### SUMMARY

*The field of fetal surgery has recently emerged and evolved with incredible speed. With the prenatal diagnostic tools breakthrough, our ability to diagnose treatable fetal conditions in utero has given birth to a wide variety of procedures that have made possible the survival of situations that otherwise would end in adverse perinatal outcome. Ultrasound guided percutaneous procedures, open fetal surgery and minimally invasive surgery are some*

*of the techniques used for this purpose. In this article we present fetal diseases treatable by fetal therapy and the therapeutical options discussed for each case.*

*Key words: Fetal surgery, fetoscopy, fetal therapy.*

### INTRODUCCIÓN

La capacidad de observar, diagnosticar y tratar al feto es una disciplina de reciente desarrollo. El concepto de cirugía fetal, de realizar procedimientos invasivos en la madre y en el feto, evolucionó rápidamente desde la década de los 60 gracias a la utilización de nuevas herramientas que han permitido pesquisar diversas condiciones fetales. En la mayoría de los casos estas condiciones pueden esperar para recibir tratamiento oportuno luego del nacimiento. Sin embargo, existen situaciones en las que la condición fetal se deteriora progresivamente y la latencia en la instalación de terapia puede culminar en un resultado adverso. De esta manera la terapia fetal surge como una respuesta lógica al avance del área del diagnóstico prenatal. Previo a la era del ultrasonido las intervenciones fueron realizadas con técnicas percutáneas a ciegas, como la primera transfusión intrauterina realizada por Liley en 1961 o con útero abierto, como las exanguíneas transfusiones realizadas por Adamson en 1966 (1). No obstante, estas intervenciones fueron abandonadas debido a resultados poco consistentes. Con el posterior advenimiento de la ultrasonografía se abrió la posibilidad de realizar procedimientos guiados por ecografía y de esta forma, abarcar una amplia gama de terapias

para diversas condiciones fetales. En 1982 se realizó la primera cirugía fetal abierta a cargo del Dr. Harrison a un feto con hidroureteronefrosis bilateral, lo que se resolvió creando una vesicostomía (2). En la década de los 90 se concretó la idea de cirugía fetal mínimamente invasiva, gracias a la explosión del mercado de la cirugía laparoscópica y al desarrollo de endoscopios de mejor calidad y pequeño calibre.

Los criterios para la aplicación de las intervenciones fetales fueron creados en 1982 por Harrison y se encuentran actualmente vigentes (3). En la tabla 1 se muestran los criterios que se deben cumplir para realizar una cirugía fetal.

Actualmente existen múltiples condiciones que son tributarias de terapia fetal, las que pueden ser tratadas de forma percutánea, endoscópica o abierta, dependiendo de la condición específica (tabla 2). A continuación se detallará cada una de estas patologías y su manejo.

**TABLA 1. CRITERIOS PARA LA REALIZACIÓN DE CIRUGÍA FETAL**

Diagnóstico preciso con exclusión de anomalías asociadas
La historia natural de la enfermedad está bien documentada y pronóstico establecido
Ausencia de terapia postnatal efectiva actual
El procedimiento <i>in utero</i> ha sido mostrado en modelos animales, con la demostración de la reversión de los efectos deletéreos de la condición
El procedimiento debe ser realizado en centros de terapia fetal multidisciplinarios con protocolos estrictos y consentimiento informado de los padres

Ref. (3).

**TABLA 2. PATOLOGÍAS FETALES TRIBUTARIAS DE TERAPIA FETAL**

Lesiones intratorácicas con compresión mediastínica
Hernia diafragmática congénita
Estenosis aórtica crítica
Mielomeningocele
Obstrucción urinaria baja
Transfusión intravascular intrauterina para el tratamiento de anemia fetal
Síndrome de transfusión feto-fetal
Secuencia TRAP

## LESIONES INTRATORÁRICAS

Las lesiones pulmonares incluyen, principalmente, las malformaciones adenomatosas quísticas, secuestros broncopulmonares o el derrame pleural aislado.

La Malformación Adenomatosa Quística (MAQ) es una lesión benigna sólido-quística, generalmente restringida a un lóbulo del pulmón. En su interior se pueden observar quistes de diversos tamaños. Histológicamente se caracteriza por un sobrecrecimiento de los bronquiolos respiratorios terminales. Su irrigación proviene del sistema pulmonar y están conectados al árbol traqueobronquial. Por otro lado, el secuestro pulmonar es una masa de tejido pulmonar no funcional. No tiene conexión con el árbol bronquial y su nutrición proviene directamente de la aorta. Estas lesiones en general tienen un pronóstico favorable con regresión espontánea parcial o total durante la gestación. El punto de máximo crecimiento se sitúa alrededor de las 28 semanas y posteriormente tienden a disminuir de tamaño (4). En algunos casos el crecimiento de estas lesiones persiste y produce complicaciones al feto en desarrollo. La afectación fetal se genera ya sea por compresión directa del mediastino o por la producción de derrame pleural, con la consecuente producción de *hidrops* fetal y/o polihidramnios.

La terapia de primera línea en el tratamiento de estas condiciones es el uso de corticoides (especialmente en las MAQ) (5,6), los que han mostrado una reducción en el tamaño de las lesiones con mejoría del *hidrops*. La indicación de intervención fetal está dada en fetos con *hidrops* secundario que no responden a la terapia corticoesteroidal. El procedimiento que se plantea depende del tipo de lesión. En lesiones predominantemente quísticas la colocación de comunicaciones toracoamnióticas o *shunt* toracoamniótico han reportado una sobrevida de 70%. En el caso de lesiones sólidas o microquísticas la alternativa de cirugía fetal abierta muestra resultados con sobrevida de 50% (1,7). En estos casos últimamente también se ha planteado, en los secuestros pulmonares, la posibilidad de usar agentes esclerosantes o coagulación del vaso nutricio por vía percutánea para producir disminución del tamaño de la lesión (8). En casos de embarazos sobre las 32 semanas, se puede considerar de forma excepcional la realización de una toracotomía fetal mientras el feto está conectado a circulación placentaria, lo que se denomina EXIT (7).

## HERNIA DIAFRAGMÁTICA CONGÉNITA (HDC)

Es la condición probablemente más estudiada dentro del ámbito de la cirugía fetal. Se trata de una solución de continuidad en el diafragma, a través de la cual ascienden órganos abdominales a la cavidad torácica, con una incidencia de 1 en 3.000 a 1 en 5.000 recién nacidos vivos (9). El problema de la hernia diafragmática radica en la hipoplasia pulmonar fetal por la compresión de las vísceras que ascienden a través del diafragma. El 40% de las HDC se asocian a cromosomopatías (Trisomía 18 y 13), otras alteraciones estructurales (espinas bifidas y malformaciones cardíacas) o a síndromes genéticos (9).

El diagnóstico de la hernia diafragmática se basa en la visualización de órganos abdominales en el tórax, los que a su vez desplazan al corazón. La ubicación más frecuente del defecto diafragmático es hacia el lado izquierdo (90%). Es, por ende, característico ver el corazón en dextro posición y el estómago más asas intestinales en hemitórax izquierdo en un corte de cuatro cámaras (figura 1). El diagnóstico de la HDC derecha es más difícil por la ecogenicidad similar del hígado con el pulmón. La HDC derecha se asocia en un 50% con la presencia del hígado en el tórax. La resonancia nuclear permite precisar si hay ascenso del hígado y también permite calcular el volumen pulmonar residual.

El pronóstico de esta condición se establece mediante un índice que relaciona la circunferencia craneana con el área de pulmón residual contralateral. El LHR o *Lung to Head Ratio* es la razón entre ambas estructuras. Inicialmente se utilizaban valores absolutos para designar un pronóstico con respecto a la sobrevida fetal. Actualmente, esta razón se correlaciona con la esperada para la edad gestacional y sumado a la presencia o ausencia de hígado en el tórax se establece el pronóstico de sobrevida fetal y, consecuentemente, la necesidad de terapia fetal (1,9). En la figura 2 se muestra la sobrevida en relación a la razón LHR y a la situación del hígado fetal.

La terapia fetal por cirugía abierta fue abandonada por morbilidad excesiva y por el desarrollo de centros neonatales de alta complejidad, que permitieron mejorar la sobrevida de estos pacientes previo a la corrección definitiva postnatal. En los 90 se redescubrió un fenómeno que permitió plantear un abordaje mínimamente invasivo en esta condición. La oclusión traqueal produce una acumulación de fluido pulmonar en los espacios alveolares y lleva a la expansión pulmonar. Este hecho fue utilizado por investigadores para proponer un abordaje fetoscópico que consideraba ocluir la traquea con la intención de producir expansión pulmonar y evitar la hipoplasia pulmonar. La

**FIGURA 1. HERNIA DIAFRAGMÁTICA CONGÉNITA**



Figura 1. Hernia diafragmática izquierda en un embarazo de 26 semanas. Se puede observar el corazón en dextroposición y el estómago visible en el corte de cuatro cámaras. Además se destaca la medición del pulmón residual para el cálculo del LHR.

**FIGURA 2. HERNIA DIAFRAGMÁTICA CONGÉNITA**

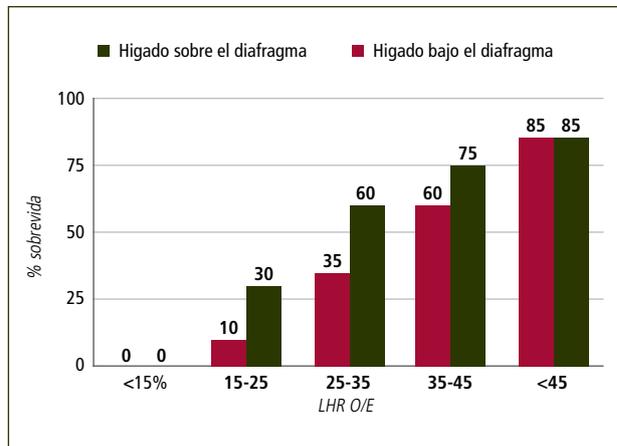


Figura 2. Sobrevida según el LHR observado/esperado.

estrategia PLUG (*Plug the Lung Until it Grows: ocluir el pulmón hasta que crezca*) proponía la oclusión traqueal durante un período crítico del desarrollo pulmonar fetal. De las técnicas propuestas la oclusión traqueal con balón mediante fetoscopia ha sido la más utilizada.

La colocación de balón intratraqueal endoscópico se realiza entre las 25 a 30 semanas de gestación y se retira en otro procedimiento en la semana 34 a 35. La indicación de realización del procedimiento se basa en el pronóstico de sobrevida, calculado por la razón LHR asociada a la presencia o ausencia de hígado en tórax descrita previamente. Cuando la sobrevida esperada es de menos de 60% la terapia fetal tiene indicación. Los resultados descritos por el grupo europeo FETO destacan un aumento en la sobrevida de 24 a 49% en las HDC izquierdas y de 0 a 35% en las HDC derechas (10).

**ESTENOSIS AÓRTICA CRÍTICA**

Esta malformación tiene una incidencia de 0.04 por 1.000 recién nacidos vivos. Esta patología puede llevar a la detención del crecimiento del ventrículo izquierdo, válvula aórtica y aorta ascendente, culminando en un síndrome de corazón izquierdo hipoplásico. Dependiendo del grado de severidad de la obstrucción valvular, la alteración hemodinámica asociada provoca una sobrecarga del ventrículo izquierdo y dilatación. Además produce de isquemia subendocárdica con deterioro de la función cardíaca y es responsable de la fibroelastosis subendocárdica, característica de esta lesión (11).

En el examen ecocardiográfico se puede observar un ventrículo izquierdo dilatado, de paredes gruesas, endocardio ecorrefringente, arteria aorta disminuida de diámetro con velocidades aumentadas y flujo turbulento, asociado a insuficiencia mitral y flujo reverso por el foramen oval (figura 3).

El propósito de la dilatación mediante valvuloplastia prenatal es mejorar la hemodinamia fetal, lo que permitirá el correcto desarrollo de las

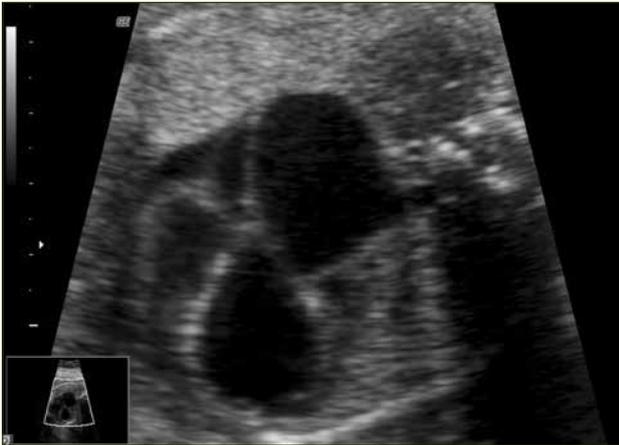
**FIGURA 3. ESTENOSIS AÓRTICA CRÍTICA**

Figura 3. En la imagen se puede identificar el ventrículo izquierdo y aurícula izquierda dilatados. Además se observa la estenosis en la salida de la aorta.

estructuras de tal manera que se logre una circulación biventricular en la etapa postnatal. Los dos centros con mayor experiencia en dilatación aórtica percutánea (Boston, Estados Unidos y Linz, Austria) reportan éxito del procedimiento entre 66 y 74%, circulación biventricular entre 32 y 66% con muerte fetal entre 7 y 12% (11,12).

**MIELOMENINGOCELE**

Mielomeningocele es una anomalía congénita del sistema nervioso central para la cual no existe cura y cuyas consecuencias implican una morbilidad significativa y secuelas permanentes. Se trata de una protrusión de las meninges y elementos neurales, a través de una apertura de los arcos vertebrales. Además, los fetos con este defecto desarrollan la malformación de Arnold Chiari tipo 2, que consiste en el desplazamiento caudal de las estructuras de la fosa posterior a través del foramen magnum, lo que lleva a una alteración en la circulación del líquido cefalorraquídeo y a la aparición de hidrocefalia que requiere la colocación de drenajes en el 80 a 90% de los casos. Si bien la etiología del mielomeningocele no está completamente dilucidada, la falla primaria de cierre del neuroporo inferior resulta en la exposición del tejido de la médula espinal al ambiente intrauterino. Sin la protección adecuada ocurre la destrucción del tejido neural mediada por trauma o por el líquido amniótico (13,14).

La racional detrás de la cirugía fetal en el mielomeningocele se basa en la teoría de los dos golpes. El primero, el desarrollo anormal que permite la exposición del tejido neural y el segundo, el daño producido por el trauma y líquido amniótico. La cirugía pretende reducir el daño causado por el segundo golpe, es decir, evitar la exposición del tejido a los elementos nocivos del ambiente intrauterino (figura 4).

La primera experiencia de reparación de mielomeningocele fue reportada en 1998 en el Hospital de Niños de Filadelfia, con buen resultado en la

función neurológica (15). El año siguiente se realizaron 10 correcciones de MMC entre las 22 y 25 semanas, nueve de las cuales permanecieron por un promedio de 10 semanas luego del procedimiento. Seis de los casos tuvieron función motora mejor de lo esperado y sólo cuatro requirieron derivación ventriculoperitoneal (16). En 2011 se publicó un estudio multicéntrico randomizado de 153 pacientes que comparó los resultados de la corrección de MMC por cirugía fetal entre las 19 y 25 semanas versus manejo conservador. El estudio mostró una reducción significativa de la necesidad de drenajes por hidrocefalia de 82% en el grupo control a 40% en el grupo tratado. Además evidenció una importante mejoría en la función motora, con un 42% de independencia para caminar en el grupo tratado versus un 21% en grupo control. Por otro lado, también se pudo observar un aumento de complicaciones en el grupo tratado, como rotura prematura de membranas (46 vs 8%), parto prematuro (79 vs 15%) (13).

A pesar de los resultados positivos aportados por el estudio multicéntrico randomizado, la decisión de la reparación antenatal debe considerar las posibles complicaciones del procedimiento y debe ser indicado en casos en los que la reparación tendrá un impacto importante en la función motora postnatal. El desarrollo de técnicas mínimamente invasivas para la reparación de esta patología promete ser la solución a las complicaciones de la cirugía abierta, mejorando los resultados para la madre y el feto.

**OBSTRUCCIÓN URINARIA BAJA**

Las malformaciones del tracto urinario son bastante frecuentes, afectando a 1 en 500 fetos. Las anomalías obstructivas dan cuenta de la mayoría de los casos. La obstrucción puede ocurrir a diferentes niveles y puede ser uni o bilateral. Cuando la obstrucción es bilateral o uretral, el pronóstico es sombrío debido a dos aspectos. Por un lado, la patología obstructiva produce daño renal progresivo e insuficiencia renal secundaria; y por otro, la disminución en la producción de orina repercute en el volumen de líquido amniótico, generando un oligohidramnios secundario e hipoplasia pulmonar. La mortalidad perinatal se estima en un 90%, y los sobrevivientes presentan un riesgo de 50% de requerir diálisis por daño renal (17).

Si bien la obstrucción urinaria baja fetal puede ocurrir por diferentes causas, la más frecuente corresponde a valvas uretrales posteriores cuya frecuencia es de 1-2 por 10.000 recién nacidos y es más frecuente en fetos masculinos. El grado de severidad es variable y puede ser parcial o total, asociado a ascitis en algunos casos. El diagnóstico se efectúa por la identificación ultrasonográfica de una megavejiga a comienzos del 2º trimestre con el característico signo de la cerradura (figura 5) (17).

La terapia pretende restaurar la continuidad del tracto urinario previniendo las complicaciones renales y pulmonares. Los criterios de selección de los candidatos a terapia fetal deben considerar un examen de orina, que no muestre alteración de la función renal, oligoamnios, ausencia de otras anomalías y un cariotipo normal.

**FIGURA 5. VALVAS URETRALES POSTERIORES**

Figura 5. Signo de la cerradura.

La vesicocentesis con aspiración de orina en estos casos, permite el estudio de la orina para pruebas de función renal y solucionar temporalmente la megavejiga. Sin embargo, como tratamiento definitivo requiere de punciones repetidas, lo que lleva a un aumento del riesgo de producción de infecciones, ruptura de membranas, aborto y parto prematuro. Por lo tanto, esta intervención sólo es útil durante el período de estudio de esta patología.

La terapia actualmente planteada para estos casos es la comunicación o *shunt* vesicoamniótico y la cistoscopia con ablación láser de la valva uretral posterior. La colocación de un *shunt* vesicoamniótico corresponde a la alternativa más usada para corregir esta patología y consiste en la colocación de un catéter doble J por vía percutánea, comunicando la vejiga con la cavidad amniótica. Esta técnica ha sido usada por más de 25 años y existen más de 300 casos reportados en la literatura. Los resultados muestran una sobrevida de aproximadamente 40% con un 50% de los sobrevivientes con daño renal (18). Complicaciones relacionadas con este procedimiento son la migración del catéter en un 20% y bloqueo del catéter en un 25% (17).

La cistoscopia fetal fue introducida en 1995 por Quintero y permite una observación directa de la vejiga posterior con mejor identificación de la causa, corrección anatómica y drenaje fisiológico (19). El procedimiento se realiza mediante la inserción del cistoscopio a través de la vejiga fetal bajo visión ecográfica, visualización de la uretra posterior y ablación con láser de las valvas. Existen menos de 40 casos reportados en la literatura. Los resultados muestran una sobrevida fetal de 75% con daño renal menor en comparación al *shunt* vesicoamniótico (17,20). Complicaciones descritas con esta técnica son escasas sin embargo, la experiencia acumulada no permite analizar este punto. Se considera que si bien esta técnica presenta resultados alentadores para el manejo de esta condición, la experiencia es todavía escasa para considerarla superior al manejo tradicional con vesicostomía percutánea.

**TRANSFUSIÓN INTRAUTERINA INTRAVASCULAR**

Durante los años 70, el estado hematológico fetal sólo podía ser evaluado indirectamente a través de la bilirrubina en líquido amniótico. En 1973 Valenti describió el uso de una aguja 23-G, introducida a través de un laparoamioscopio que punciona bajo visión directa, vasos de la placa coriónica, esto se conoció como la fetoscopia. Desafortunadamente su tasa de mortalidad de un 5% limitó su aplicación.

Los intentos por aproximarse al diagnóstico prenatal de diversas alteraciones fetales ha generado una serie de técnicas invasivas, entre las cuales se cuenta la obtención de muestras sanguíneas del paciente aún no nacido.

Así es como se inició la técnica que permite tratar *in utero* la anemia fetal, entre otras múltiples aplicaciones. En 1981 Rodeck describió la primera transfusión intrauterina guiada por fetoscopia. En 1983, Daffos describió la primera punción percutánea para tomar muestras de sangre fetal umbilical, con una aguja de 20-G, guiada por ultrasonido, con una tasa de pérdida fetal de un 1% (21).

Con la incorporación de las nuevas técnicas de ultrasonido y Doppler se ha facilitado el estudio de la situación hemodinámica fetal. Desde la década de los 90 la anemia fetal se puede evaluar mediante la medición del *peak* sistólico de velocidad en la arteria cerebral media. De este modo se puede seleccionar de manera más adecuada los pacientes para la realización de la punción del cordón o cordocentesis, que confirmará finalmente la anemia fetal.

Esta técnica consiste en obtener sangre fetal mediante la punción de la vena umbilical bajo visión ecográfica. Debe realizarse en condiciones estériles, usando una aguja espinal nº 20 a 25 que tiene un largo estándar: 88,9 mm.

Para realizar la punción es necesario visualizar el sitio de inserción placentaria del cordón, lo que es más fácil cuando la placenta es anterior. Si está inserta en la cara posterior, el feto puede interferir en la maniobra. El volumen de sangre a obtener depende de los exámenes solicitados y de la edad gestacional. En general no debe sobrepasar el 6 a 7% del volumen sanguíneo feto-placentario estimado para la edad gestacional que, en promedio, es de 125 ml/kg de peso fetal determinado por ultrasonografía. Se puede utilizar atracuronio o pancuronio para inmovilizar al feto, lo que no es necesario de regla. Si se va a realizar una amniocentesis, es conveniente hacerla antes de la cordocentesis para evitar una posible contaminación de la muestra con sangre fetal (21,22).

Esta técnica es de uso rutinario en la actualidad en aquellos fetos afectado por anemia, especialmente la asociada a isoimmunización por Rh. La sobrevida asociada a esta enfermedad luego de la introducción de la transfusión intravascular es de 82% en los casos asociados a *hidrops* y de hasta 96% en los casos no asociados a esta condición. La segunda indicación en frecuencia es el tratamiento de anemia fetal secundario a infecciones virales (21).

### SÍNDROME DE TRANSFUSIÓN FETO-FETAL (STFF)

Esta patología constituye actualmente la indicación más frecuente de cirugía fetal. Consiste en una distribución de sangre desbalanceada que ocurre entre dos gemelos a través de una anastomosis vascular placentaria en fetos que comparten una misma placenta. Este problema ocurre en el 15 a 20% de los fetos gemelares monocoriónicos. Cuando el desbalance es extremo se produce una hipervolemia y polihidramnios de uno de los fetos y una hipovolemia y oligoamnios del otro. La evolución natural de síndrome produce una mortalidad, cuando ocurre en segundo trimestre cercana al 100%. De los pocos fetos que sobreviven el 30% presenta secuelas neurológicas (10).

La comunicación vascular en los fetos monocoriónicos es de prácticamente el 90% de ellos, sin embargo el Síndrome de Transfusión Feto Fetal se produce en un reducido porcentaje. Las razones por lo cual se produce en uno y no en otros permanece desconocida (23).

El tratamiento clásico del Síndrome TFF fue durante años la amnio-reducción. Sin embargo, y en base a un largo estudio randomizado europeo, la técnica de elección actualmente es la fotocoagulación con láser de las anastomosis en el lecho placentario mediante fetoscopia. Brevemente, esta técnica consiste en la visualización directa de los vasos comunicantes, que atraviesan el ecuador de la placenta, y realizar coagulación con láser de estos vasos.

El primer estudio multicéntrico randomizado fue realizado en 2004 por Senat y colaboradores, en el que comparó el resultado de ambas técnicas: amnioreducción seriada versus fotocoagulación con láser. El estudio incluyó 142 fetos y los resultados mostraron una clara ventaja del tratamiento por fetoscopia. Los autores observaron que la sobrevida de al menos un feto fue mayor en el grupo tratado con láser (76% v/s 51%) y que además, tanto la prematuridad como las secuelas neurológicas, fueron significativamente menores en este mismo grupo (24). En base a este y a otros estudios, no cabe duda que la terapia fetal endoscópica constituye la herramienta de elección en las complicaciones de los embarazos gemelares monocoriales.

### SÍNDROME DE PERFUSIÓN ARTERIA REVERSA (TRAP)

La Secuencia de Perfusión Arterial Reversa (TRAP) es una rara complicación de la gestación, presente en el 1% de los embarazos gemelares monocigóticos (1/35000 partos). Se caracteriza por la presencia de una placenta única y de una comunicación anatómica arterio-arterial, entre los dos gemelos; los fenómenos hemodinámicos secundarios a esta comunicación culminan, en etapas tempranas de la gestación, con uno de los fetos como transfusor y el otro como transfundido. La sangre sale desde la arteria umbilical del feto transfusor e ingresa, de forma reversa, a través de la arteria umbilical del feto transfundido, produciendo un aumento de presión en la arteria aorta y una perfusión reversa con sangre pobremente oxigenada en el transfundido. Este proceso produce una claudicación del corazón y una hipoperfusión en el hemicuerpo superior, lo que se traduce en una falta de desarrollo del corazón, cabeza y escaso crecimiento de la parte

superior del cuerpo del feto transfundido. El hemicuerpo inferior, caudal a la llegada de la arteria umbilical, es perfundido de forma variable y también puede tener crecimiento disminuido. El feto transfundido se denomina feto acardio-acéfalo (24).

De esta forma el feto sano se ve enfrentado a una expansión de su espacio intravascular, representada por el tejido remanente del feto acardio-acéfalo, lo que se expresa desde el punto de vista funcional como una hipervolemia relativa. Esta alteración hemodinámica produce una insuficiencia cardíaca y la muerte del feto sano en un 50-75% de los casos.

Las alternativas terapéuticas propuestas para el manejo de estos casos han sido: parto selectivo del feto acardio, o la interrupción de la comunicación entre el feto sano y el espacio vascular remanente del feto acardio-acéfalo mediante técnicas mínimamente invasivas. En la primera alternativa, el parto selectivo debe realizarse por medio de una histerotomía con el riesgo posterior de parto prematuro, rotura uterina, acretismo placentario y hemorragias puerperales; y requiere además de una prolongada hospitalización materna, razón por la cual se ha dejado de lado como estrategia terapéutica (25).

Por lo tanto, existe consenso de que cuando una intervención es requerida, las técnicas mínimamente invasivas son las que presentan los mejores resultados obstétricos y los menores riesgos maternos. En este aspecto, se distinguen dos técnicas.

La primera de ellas corresponde a las técnicas de oclusión del cordón umbilical. Inicialmente fueron técnicas percutáneas ecoguiadas, en las cuales se introducían agentes trombogénicos en el cordón del feto acardio, tales como alcohol o fibrina. Posteriormente se desarrollaron las técnicas de oclusión vía endoscópica. En 1994 Quinteros y colaboradores comunicaron el primer caso exitoso de ligadura endoscópica del cordón umbilical de un feto acardio-acéfalo en un embarazo gemelar complicado con secuencia TRAP, a las 19 semanas de gestación (26). Los resultados de este grupo mostraron un éxito terapéutico en la interrupción del flujo, con una mejoría de la sobrevida. En los últimos años se ha introducido fuertemente la oclusión fetoscópica con láser.

La segunda técnica mínimamente invasiva corresponde a la ablación vascular intrafetal. En ella, los objetivos son la interrupción del flujo sanguíneo en la aorta abdominal o en los vasos pélvicos del feto acardio, esto mediante quimioesclerosis con alcohol, o termo coagulación monopolar, por radiofrecuencia o por láser.

En una revisión sistemática, se observa que no hubo diferencia significativa en la tasa de sobrevida del feto bomba entre las dos técnicas (84% v/s 70%) sin embargo, la tasa de éxito clínico, definido como sobrevida después de la interrupción completa del flujo sanguíneo y parto después de las 32 semanas, fue mayor en la ablación vascular intrafetal (77% v/s 50%) (25).

## SÍNTESIS

La cirugía fetal es un campo de constante cambio y desarrollo. Gracias a las herramientas diagnósticas prenatales se puede comprender de mejor manera la fisiopatología de múltiples patologías fetales, como también tener un diagnóstico confiable de malformaciones fetales. También ha permitido observar progresión de estas condiciones en el tiempo y, de esta manera, decidir el mejor momento de alguna intervención terapéutica.

Al revisar de forma crítica la historia de la terapia fetal parece razonable pensar que el futuro desarrollo de esta disciplina favorecerá

los procedimientos percutáneos o mínimamente invasivos, ya que éstos presentan la mejor relación de resultados favorables versus complicaciones materno fetales.

Las terapias percutáneas y en especial la cirugía fetal representan un ícono en la obstetricia, sobre cómo una enfermedad o condición del feto, que tiene una mortalidad cercana al 100%, se puede revertir con el uso de estas técnicas. Probablemente en un futuro no lejano la terapia fetal génica o técnicas de miniaturización permitirán el tratamiento de condiciones que hoy están lejos del alcance del conocimiento.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Deprest J et al. The making of fetal surgery. *Prenat Diagn* 2010; 30: 653-667.
2. Harrison MR, Golbus MS, Filly RA, et al: Fetal surgery for congenital hydronephrosis. *N Engl J Med* 1982; 306: 591-3.
3. Harrison MR, et al: Fetal treatment 1982. Landmark consensus statement by fetal surgeons at the Kroc Foundation Symposium providing the first patient selection guidelines for fetal hydrocephalus and other congenital anomalies. *N Engl J Med* 1982; 307 (26): 1651-2.
4. Vuletin F. Nuevos desafíos en cirugía fetal. *Rev Chil Pediatr* 2013; 84 (3): 254-261.
5. Curra P et al. Prenatal steroids for microcystic congenital cystic adenomatoid malformations. *Journal of Pediatric Surgery* (2010) 45, 145-150.
6. Khalek N, Johnson M. Management of prenatally diagnosed lung lesions. *Seminars in Pediatric Surgery* 22 (2013) 24-29.
7. Adzick N. Management of Fetal Lung Lesions. *Clin Perinatol* 36 (2009) 363-376.
8. Bermudez C, et al. Percutaneous ultrasound-guided sclerotherapy for complicated fetal intralobar bronchopulmonary Sequestration. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 586-589.
9. Deprest J, Nikolaidis K, Gratacos E. Fetal Surgery for Congenital Diaphragmatic Hernia Is Back from Never Gone. *Fetal Diagn Ther* 2011;29:6-17.
10. Luks F. New and/or improved aspects of fetal surgery. *Prenat Diagn* 2011; 31: 252-258.
- 11.- Tworetzky W, Wilkins-Haug L, Jennings RW, van der Velde ME, Marshall AC, Marx GR, et al. Balloon dilation of severe aortic stenosis in the fetus: potential for prevention of hypoplastic left heart syndrome: candidates selection, technique, and results of successful intervention. *Circulation* 2004; 110:2125-31.
12. Arzt W, Tulzer G. Fetal surgery for cardiac lesions. *Prenat Diagn* 2011; 31: 695-698.
13. Adzick N et al. A Randomized Trial of Prenatal versus Postnatal Repair of Myelomeningocele. *N Engl J Med* 2011;364:993-1004.
14. Adzick N. Prospects for fetal surgery. *Early Human Development* 89 (2013) 881-886.
15. Adzick NS, Sutton LN, Crombleholme TM, et al. Successful fetal surgery for spina bifida. *Lancet* 1998;352:1675-6.
16. Sutton LN, Adzick NS, Bilaniuk LT, et al. Improvement in hindbrain herniation by serial fetal MRI following fetal surgery for myelomeningocele. *JAMA* 1999;282:1826-31.
17. Ruano R. Fetal surgery for severe lower urinary tract obstruction. *Prenat Diagn* 2011; 31: 667-674.
18. Lissauer D, Morris RK, Kilby MD 2007. Fetal lower urinary tract obstruction. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007;12: 464-470.
19. Quintero RA, Hume R, Smith C, et al. Percutaneous fetal cystoscopy and endoscopic fulguration of posterior urethral valves. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172: 206-209.
20. Ruano R, Duarte S, Bunduki V, Giron AM, Srougi M, Zugaib M. 2010. Fetal cystoscopy for severe lower urinary tract obstruction—initial experience of a single center. *Prenat Diagn* 30: 30-39.
21. Brennand J. Fetal anaemia: diagnosis and management. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2008; 22(1): 15-29.
22. Ghidini A, Munoz H, Berry S, Romero R. "Fetal Blood Sampling". In *Principles and Practice of Ultrasound*. Fifth Edition. Fleischer, Jeanty, Romero. Appleton&Lange Ed. 1996.
23. Umur A, Gemert M, Nikkels P. Monoamniotic-versus diamniotic-monochorionic twin placentas: Anastomoses and twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1325-1329.
24. Senat M, Deprest J, Boulvian M, Paupe A, Winer N, Ville Y. Endoscopic Laser Surgery versus Serial Amnioreduction for severe Twin-to-Twin Transfusion Syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:136-144.
25. Tan T, Sepulveda W. Acardiac twin: a systematic review of minimally invasive treatment modalities. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:409-419.
26. Quintero RA, Reich H. Fetoscopic umbilical cord ligation of an acardiac twin at 19 weeks' gestation. *N Engl J Med*. 1994; 330: 469-71

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

# ANESTESIA PARA EL TRABAJO DE PARTO

## ANESTHESIA FOR LABOR

DR. EUGENIO CANESSA B., DR. RODRIGO AÑAZCO G., DR. JORGE GIGOUX M., DR. JORGE AGUILERA S. (1)

1. Departamento de Anestesiología y Reanimación. Unidad de Anestesia Obstétrica y Ginecológica. Clínica Las Condes.

Email: ecanessa@clc.cl

### RESUMEN

*El nacimiento de un hijo es una experiencia maravillosa y dolorosa. Los mitos que rodean a la anestesia del trabajo de parto surgen tanto desde la ciencia y la sociedad como de las personas. En el presente artículo se revisa el estado actual del conocimiento sobre el efecto de la anestesia en el trabajo de parto, tomando alguno de sus aspectos más relevantes. Aunque la anestesia epidural estándar tiene algunos efectos negativos (partos instrumentales, paresia, retención de orina), las técnicas modernas (combinada espinal-epidural o epidural dosis bajas) han mejorado mucho estos aspectos. Por ello, la anestesia neuroaxial es la mejor alternativa en analgesia para parto. Sin embargo, a pesar de todo este avance poco ha cambiado la satisfacción materna, indicando que el dolor es sólo una parte de algo mucho más complejo.*

*Palabras clave: Analgesia, cesárea, combinada espinal-epidural, epidural, dolor de parto, progreso de trabajo de parto, deambulación.*

### SUMMARY

*The birth of a child is a wonderful and painful experience. The myths surrounding anesthesia for the labor arise from science, society and patients. We review the state of the art*

*of the effects of anesthesia in labor, taking some of its most relevant aspects. Although the standard epidural anesthesia has some negative effects (instrumental deliveries, paresia, urinary retention), modern techniques (combined spinal-epidural or low doses epidural anesthesia) have importantly improved these aspects. Therefore, neuraxial anesthesia is the best alternative for labor analgesia. However, despite all these progress, there is little change in maternal perception and satisfaction, indicating that pain is just a part of a much more complex event.*

*Key words: Analgesia, cesarean section, combined spinal-epidural, epidural, labor pain, progress of labor, ambulation.*

### INTRODUCCIÓN

El nacimiento de un hijo es quizás la experiencia más maravillosa del ser humano y también, para la madre, una de las más dolorosas (1) ¿Será posible separar ambas experiencias? ¿Se puede dar bienestar materno y fetal sin interferir con el progreso del parto y su resultado? ¿Cuándo debe comenzar una anestesia? ¿Cuándo termina?

Estas y muchas otras preguntas han surgido desde hace más de un siglo. Diversas respuestas han venido desde la ciencia, pero muchas otras desde la sociedad y mayormente desde los individuos (experiencia

personal y su transmisión oral). El resultado ha sido una gran cantidad de mitos que rodean nuestro quehacer.

La anestesia es uno de los descubrimientos más importantes en la historia de la humanidad. Esta fue el motor del avance de la medicina en los siglos pasados. Sin embargo, en nuestro afán de abarcarlo todo, intervenimos un proceso natural y maravilloso, el parto.

Aunque se ha avanzado en distintas direcciones para restaurar el *status* "natural" del parto (la pediatría le devolvió el recién nacido a la madre y la obstetricia le devolvió la madre a la familia), aún se debate sobre si la analgesia para el trabajo de parto afecta negativamente este proceso.

De más está decir, para empezar con la defensa de la anestesia, que muchos de los factores que conducen a un parto difícil y doloroso, como mal posición fetal, macrosomía y anomalías uterinas, también conducen a solicitar anestesia.

En esta revisión se analiza, desde el punto de vista de la evidencia científica, cuáles son los efectos de la analgesia neuroaxial en la duración y resultado del trabajo de parto; qué técnicas son mejores y cuáles son sus diferencias. Se verá también, qué tan precoz se puede comenzar una anestesia sin afectar el resultado obstétrico. Finalmente se revisarán los efectos de la anestesia sobre el bloqueo motor y la deambulación.

### EFFECTOS SOBRE LA VÍA DE PARTO

Múltiples estudios observacionales han mostrado una fuerte asociación entre analgesia neuroaxial y parto quirúrgico (2). Estos trabajos se han basado en dividir a las pacientes en grupos según la elección hecha por la propia paciente en cuanto al método de analgesia. Aquellas que eligieron la analgesia epidural registraron una mayor incidencia de parto instrumental y cesáreas en comparación a aquellas que escogieron otros métodos analgésicos (por ejemplo vía parenteral). Sin embargo, al analizar estos datos, el grupo con anestesia neuroaxial tuvo otras condicionantes para tener un mayor riesgo de parto operatorio: mayor número de nulípara (3), desequilibrios demográficos (peso materno, talla, peso fetal y dilatación al inicio) (4) y trabajos de parto disfuncionales (5). Leighton y colaboradores (6) realizó un metaanálisis de 18 ensayos clínicos controlados y aleatorios, en el cual compararon analgesia neuroaxial y opiáceos parenterales. La incidencia de cesáreas fue la misma en ambos grupos (OR 1.03 IC95% 0.86-1.22) (figura 1). Sin embargo, la incidencia de parto vaginal instrumental fue mayor en el grupo neuroaxial (OR 1.92 IC95% 1.52-2.42). No se registraron diferencias en la duración de la primera etapa del trabajo de parto, pero la segunda etapa se prolongó en promedio 16 min. (IC95% 10-23min,  $p < 0.05$ ). Esto último, si bien es estadísticamente significativo, es clínicamente irrelevante.

La revisión realizada por Anim-Somuah (7), que incluyó 38 estudios (9.658 mujeres), mostró que la analgesia epidural era mejor que la analgesia con opiáceos en cuanto a:

- Alivio del dolor (*Mean Difference*, MD, -3.36, 95%, CI -5.41 a -1.31)
- Reducción en la necesidad de analgesia adicional (RR 0.05, 95% CI 0.02 a 0.17),
- Reducción de riesgo de acidosis (RR 0.80, 95% CI 0.68 a 0.94)
- Reducción del uso de naloxona (RR 0.15, 95% CI 0.10 a 0.23)

Sin embargo la analgesia regional se asoció a:

- Aumento del parto vaginal instrumental (RR 1.42, 95% CI 1.28 a 1.57)
- Hipotensión materna (RR 18.23, 95% CI 5.09 a 65.35)
- Bloqueo motor (RR 31.67, 95% CI 4.33 a 231.51)
- Fiebre materna (RR 3.34, 95% CI 2.63 a 4.23)
- Retención urinaria (RR 17.05, 95% CI 4.82 a 60.39)
- Prolongación de segunda etapa del parto (MD 13.66 minutos, 95% CI 6.67 a 20.66)
- Aumento del riesgo de cesáreas por registro fetal no tranquilizador (RR 1.43, 95% CI 1.03 a 1.97).
- No hubo diferencia en el riesgo de cesáreas de cualquier causa (RR 1.10, 95% CI 0.97 a 1.25),
- Apgar menor de 7 a los 5 min. (RR 0.80, 95% CI 0.54 a 1.20) ni en la satisfacción materna (RR 1.31, 95% CI 0.84 a 2.05).

Cabe señalar que estos trabajos adolecen de errores difíciles de resolver. No es posible ser "ciego" a la mejor calidad en la analgesia neuroaxial y, por otro lado, un número significativo de pacientes se cambiaban de grupo (principalmente desde el grupo de opiáceos parenterales al de anestesia neuroaxial) luego de ser distribuidos al azar.

En suma, la analgesia neuroaxial no se asocia a un aumento de la incidencia de cesáreas en comparación a opiáceos parenterales pero sí a un aumento de los partos vaginales instrumentales. La razón podría radicar en el efecto de la analgesia sobre el piso pélvico o también en cambios en el comportamiento del médico (por ejemplo, decidir usar fórceps porque la paciente tiene buena analgesia). La prolongación sólo de la segunda etapa del trabajo de parto tiene poca relevancia clínica.

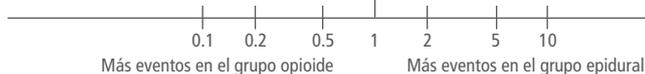
Es destacable que métodos de analgesia de parto con efectividad muy dispar produzcan niveles de satisfacción materna similares. Parte de este hallazgo se debe a que la forma de medir esta satisfacción en la literatura ha sido diversa (8) y sus resultados, aún más. Se requiere de más investigación clínica para llegar a tener herramientas objetivas de medición de esta variable.

### Técnicas de analgesia neuroaxial

La técnica Combinada Espinal-Epidural (CEE) se introdujo en la práctica clínica en 1984 (9). Presenta la ventaja de un rápido inicio de acción con poco o ningún efecto sobre la deambulación. Estudios iniciales que la compararon con Analgesia Epidural (AE) sugirieron que la CEE podría reducir la duración del trabajo de parto (10). Gambling y colaboradores (11) mostró un aumento en la incidencia de bradicardia fetal grave con CEE, lo que llevó a un aumento en cesáreas de urgencia. A continuación se analizan tres trabajos (12-14) que compararon CEE y AE y su impacto en el trabajo de parto.

FIGURA 1. TASA DE CESÁREAS

ESTUDIO	EPIDURAL N/N	OPIOIDE N/N	OR (IC 95%)	OR (IF 15%)
<b>PACIENTES NORMOTENSOS</b>				
Robinson (múltipara)	0/17	0/18		-
Robinson (múltipara)	0/28	0/30		-
Nikkola	0/10	0/10		-
Clark	15/156	22/162		0.68 [0.34, 1.36]
Sharma (1997)	13/358	16/357		0.80 [0.38, 1.70]
Sharma (2002)	16/226	20/233		0.81 [0.41, 1.61]
Howell	13/175	16/178		0.80 [0.38, 1.74]
Loughnan	36/304	40/310		0.91 [0.56, 0.47]
Halpem	12/124	12/118		0.95 [0.41, 2.20]
Ramin	43/664	37/666		1.18 [0.75, 1.85]
Muir (1996)	3/28	2/22		1.20 [0.18, 7.89]
Jain	7/43	11/83		1.27 [0.46, 3.56]
Philipsen (1989, 1990)	10/57	6/54		1.70 [0.57, 5.96]
Bofill	5/49	3/51		1.82 [0.41, 8.06]
Throp	12/48	1/45		14.67 [1.82, 118.22]
Subtotal: (95% IC)	2287	2337		1.00 [1.80, 1.24]
Eventos totales: 185 (Epidural), 186 (Opioide)				
Test de heterogeneidad: (P = 0.44)				
Test de efecto total: (P = 0.97)Inducción fracasada				
<b>PACIENTES HIPERTENSOS</b>				
Lucas	63/372	62/366		1.00 [0.68, 1.47]
Head	10/52	7/60		1.65 [0.58, 4.67]
Subtotal (95% IC)	428	426		1.06 [0.74, 1.52]
Eventos totales: 73 (Epidural), 69 (Opioide)				
Test de heterogeneidad: (P = 0.38)				
Test de efecto total: (P = 0.75)				
<b>CSE VS. OPIOIDE</b>				
Gambling	39/616	34/607		1.14 [0.71, 1.83]
Subtotal (95% IC)	616	607		1.14 [0.71, 1.83]
Eventos totales: 39 (Epidural), 34 (Opioide)				
Test de heterogeneidad: No aplica				
Test de efecto total: Z = 0.54 (P = 0.59)				
Total (95% IC)	3331	3370		1.03 [0.86, 1.22]
Gambling				
Subtotal (95% IC)				
Eventos totales: 39 (Epidural), 34 (Opioide)				



Norris y colaboradores (12) estudió 2.183 pacientes comparando ambas técnicas. El grupo CEE recibió 10 ug de sufentanilo, con o sin 2 mg de bupivacaína, dependiendo de la etapa del parto. Esto fue seguido por 3 ml de lidocaína al 1,5% por catéter epidural. El grupo epidural recibió 3 ml de lidocaína al 1,5% seguido de 10 a 20 ml de bupivacaína al 0,125% con 10 ug de sufentanilo por catéter epidural. No se encontraron diferencias en la forma de parto, incidencia de cesáreas de emergencia, duración de la primera y segunda etapa del trabajo de parto.

El estudio *Comparative Obstetric Mobile Epidural Trial* (COMET) (13,14) se llevó a cabo en Reino Unido y asignó 1.054 pacientes a uno de tres grupos: Analgesia Epidural Estándar (AEE) con bupivacaína 0,25%; Combinada Espinal-Epidural (CEE) con dosis espinal de 2,5 mg de bupivacaína más fentanilo 25 ug seguidos de bolos epidurales de bupivacaína 0,1% más fentanilo (2ug/ml); y Analgesia Epidural Dosis Bajas (AEDB) usando al inicio y en los bolos posteriores, bupivacaína 0,1% más fentanilo (2ug/ml). Se encontró una mayor tasa de partos vaginales y disminución de partos vaginales instrumentales con CEE y AEDB comparados con AEE (13), sin diferencias entre las dos primeras. La incidencia de cesáreas fue igual en los tres grupos. Tampoco se encontraron diferencias en sufrimiento fetal ni duración de la primera y segunda etapa del parto (14).

Posteriormente, se comparó CEE con AEE y AEDB en una revisión sistemática de la base de datos *Cochrane* (15) que incluyó 27 ensayos clínicos aleatorios (3.274 pacientes). En cinco variables evaluadas, CEE resultó superior a AEE: inicio de acción (MD -2.87 m ; 95% CI -5.07 a -0.67), necesidad de analgésicos de rescate (RR 0.31; 95% CI 0.14 a 0.70), retención urinaria (RR 0.86; 95% CI 0.79 a 0.95) y tasa de parto instrumental (RR 0.81; 95% CI 0.67 a 0.97). AEE fue superior a CEE en pH vena umbilical (MD -0.03; 95% CI -0.06 a -0.00). No hubo diferencias en movilización durante el parto, uso de oxitocina, cesáreas, hipotensión o Apgar del recién nacido. Cuando se comparó CEE con AEDB, la primera tuvo un inicio de acción más rápido pero con más prurito (RR 1.80; 95% CI 1.22 a 2.65). No hubo diferencias significativas en satisfacción materna, necesidad de rescate analgésico, movilización durante el parto, cefalea postpunción de duramadre, necesidad de parche de sangre, retención de orina, hipotensión, náusea, vómito, uso de oxitocina, modo de parto, pH umbilical o Apgar.

En suma, los datos actuales concluyen que hay pocas diferencias entre CEE y AEDB. Sin embargo, la CEE tiene un lugar desde hace más de 20 años en muchos centros y es aún la técnica de elección en muchas situaciones clínicas específicas. Ventajas, como su rápido inicio, poco efecto motor y mayor seguridad en la posición del catéter dentro del espacio epidural (16) superaron por ahora a problemas como el prurito y la cefalea postpunción de duramadre, hicieron que fuera la técnica de elección en analgesia para trabajo de parto. No obstante, nuevas formas de administración de analgésicos vía epidural (por ejemplo analgesia epidural controlada por paciente+bolos automáticos mandatorios) y el desarrollo de nuevos y mejores coadyuvantes podrían inclinar nuevamente la balanza a favor de la Analgesia Epidural.

### Analgesia precoz o tardía

Muchas madres quieren saber cuál es el mejor momento para solicitar la analgesia sin que tenga un impacto negativo sobre el resultado o duración del parto. Guías de práctica clínica antiguas, sugerían esperar una dilatación cervical de al menos 4 cm antes de iniciar la analgesia, para reducir la posibilidad de una cesárea (17). La colocación de analgesia regional precoz ha sido abordada por cuatro grandes ensayos clínicos controlados aleatorios. En el primer estudio (18) 449 pacientes nulíparas fueron asignadas a recibir AE o meperidina parenteral. El grupo precoz (2,4 cm de dilatación) recibieron una AE con ropivacaína 0,1% + 2ug/ml de fentanilo al primer requerimiento. El grupo tardío recibió meperidina hasta que la dilatación fue mayor a 4 cm (4,6 cm en promedio). No hubo diferencias en la forma de parto. La duración de la primera etapa del parto fue ligeramente más corto en el grupo precoz (9,4 vs 10,3 horas,  $p=0,04$ ), sin diferencias en la segunda etapa del parto.

Wong y colaboradores (19) estudió a nulíparas en trabajo de parto espontáneo con dilatación menor de 4 cm. Las pacientes fueron asignadas al azar a dos grupos. Un grupo recibió fentanilo epidural mientras el otro recibió hidromorfona parenteral hasta que la dilatación fue mayor de 4 cm. No se encontraron diferencias en la incidencia de cesárea o parto vaginal instrumental. También encontraron que el grupo de anestesia precoz tenía una primera etapa del parto más corta. La misma Dra. Wong (20) replicó el trabajo pero esta vez en nulíparas sometidas a inducción. La dilatación promedio fue 2 cm en el grupo precoz y 4 cm en el tardío. Tampoco hubo diferencias en cesáreas o parto vaginal instrumental.

Wang y colaboradores (21) estudió 12.693 pacientes nulíparas asignadas a recibir AE precoz (1,6 cm, rango 1,1 a 2,8 cm) o tardía (5,1 cm, rango 4,2 a 5,7). Se utilizó una dosis inicial de ropivacaína 0.125% más sufentanilo 0.3 ug/ml en bolo inicial más bolos controlados por paciente. No hubo diferencias en incidencia de cesáreas, partos instrumentales ni duración de la primera y segunda etapa del parto.

Por último, en una revisión sistemática de la literatura hecha por Wassen (22), que incluyó AE y CEE, se concluyó que el riesgo de cesárea (RR 1.02, 95% CI 0.96-1.08) y de parto vaginal instrumental (RR 0.96, 95% CI 0.89- 1.05) fue igual en analgesia precoz como tardía.

Se concluye entonces, que la analgesia neuroaxial precoz no influye en la incidencia de partos instrumentales ni cesáreas. Aunque algunos de los trabajos mostraron acortamiento de la primera etapa del parto con AE precoz, estos resultados no son consistentes ni clínicamente significativos.

### Bloqueo motor

Una causa frecuente de insatisfacción materna es el bloqueo motor producido por la analgesia regional y su consecuencia sobre la deambulación, la micción y el pujo materno. La analgesia epidural convencional (bupivacaína 0.25%) se asocia a mayor bloqueo motor,

necesidad de monitorización y cateterización vesical (23). Esto lleva, como hemos visto, a un aumento del parto instrumental, prolongación de la segunda etapa del trabajo de parto y necesidad de uso de oxitocina (24). Por esta razón, uno de los objetivos principales de la anestesia obstétrica es intentar disminuir el bloqueo motor de las pacientes.

Los primeros intentos serios orientados en este sentido surgieron a principios de la década de los 90, con la llegada de la Combinada Espinal Epidural (CEE) que inicialmente fue sólo con opiáceos intratecales (25,26). Se ha avanzado mucho desde esos primeros trabajos en disminuir el bloqueo motor.

Inicialmente se le dio importancia a la elección del anestésico local. Tanto la concentración efectiva media (ED50) como la potencia relativa para bloqueo motor (27,28) favorecen a ropivacaína sobre levobupivacaína y bupivacaína. Sin embargo, más importante que el anestésico local elegido resulta fundamental la concentración de la droga. El uso de concentraciones menores a 0.07% de ropivacaína o 0.125% de bupivacaína se asocia a efectiva analgesia con preservación de funciones motoras (29).

El empleo de coadyuvantes ayudan a reducir la concentración de anestésicos locales necesaria para alcanzar analgesia de parto, aumentar la duración y reducir el bloqueo motor. Los opiáceos (fentanilo y sufentanilo) son los más ampliamente usados por su acción sinérgica en analgesia con mínimo bloqueo motor. A pesar de sus efectos colaterales indeseados (30), como prurito, sedación y retención de orina, su uso está ampliamente difundido y validado. Otras drogas como adrenalina, clonidina, neostigmina, midazolam o ketamina han mostrado utilidad pero con un beneficio que no compensa sus efectos deletéreos (31).

En el último tiempo, ha adquirido relevancia el método usado para administrar las soluciones epidurales, el que se puede dividir en dos categorías. El primero es a través de bolos de solución analgésica dados a intervalos irregulares y que responden a la reaparición del dolor. Estos bolos pueden ser proporcionados en forma manual por un anestesiólogo o automáticos (PCEA). Una segunda categoría son las técnicas que previenen la reaparición del dolor. Aquí se incluyen la Infusión Epidural Continua (IEC), la PCEA+IEC, Bolos Intermitentes Automáticos (BIA), Bolos Intermitentes Continuos (BIC), Bolos Epidurales Intermitentes Programados (BEIP) y PCEA integrada por computador.

La mantención de analgesia con IEC resulta en uso frecuente de bolos de rescate y mayor bloqueo motor (32,33). La PCEA se asocia con menor consumo de anestésicos locales y bloqueo motor (34,35) sin embargo, la paciente experimenta cortos episodios de dolor antes que se reestablezca la analgesia. Esto puede ser perjudicial al momento de evaluar la calidad de la analgesia y la satisfacción materna. Para solucionarlo, se agregó una infusión basal a la PCEA. Halpern y Carvalho (35) compararon siete estudios controlados aleatorios de PCEA con y sin infusión continua. Aunque estos últimos mostraron menos consumo de anestésicos locales, el resto de las variables (bloqueo motor, analgesia materna, satisfacción) fueron similares en ambos grupos. Guías

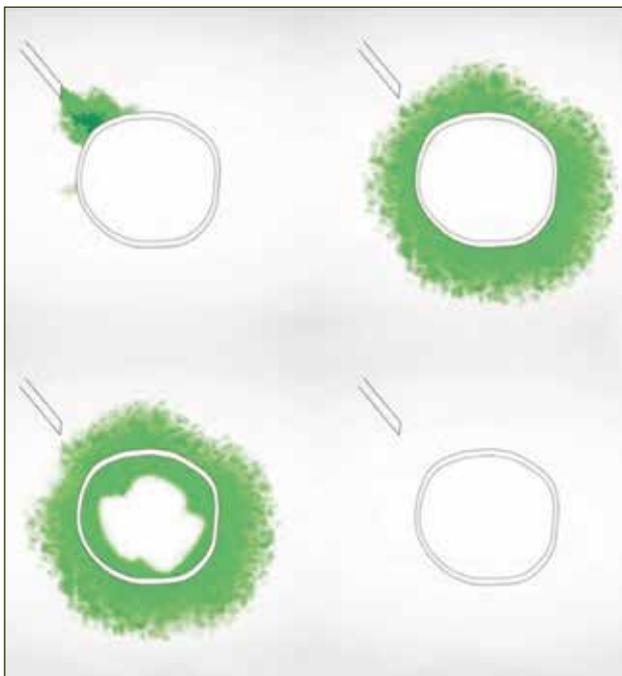
prácticas de la Sociedad de Anestesiología Americana, basadas en un metaanálisis (36), indican que la PCEA + IEC provee mejor analgesia que PCEA sola.

Recientemente se han introducido sistemas automatizados para administrar bolos epidurales a intervalos programables. Chua y Sia (37) asignaron en forma aleatoria a 42 pacientes a recibir una IEC de 5 ml/h de ropivacaína 0.1%+2ug fentanilo/ml o Bolos Intermitentes Automáticos (BIA) de la misma solución cada hora. Los pacientes con BIA, tenían una duración más larga de la analgesia, niveles de dolor más bajos y mayor bloqueo sensitivo que el grupo con infusión continua. Otros estudios comparando infusiones continuas versus bolos intermitentes automáticos, han mostrado resultados similares (38-41).

Wong y colaboradores (42) asignó a nulíparas a recibir Bolos Epidurales Intermitentes Programados (BEIP) de 6ml cada 30 m de bupivacaína 0.625 mg/ml y fentanilo 2 ug/ml o IEC de 12 ml/h. Ambos grupos tenían una PCEA de la misma solución. Mientras la analgesia durante el trabajo de parto fue similar en los dos grupos, las pacientes con BEIP + PCEA usaron menos dosis de bupivacaína, menos dosis de rescate y tuvieron mayor satisfacción. Capogna y colaboradores (43), usando un esquema similar (pero con levobupivacaína), mostró que los pacientes con BEIP+PCEA tenían menor bloqueo motor y menos partos instrumentales que aquellos tratados con IEC+PCEA. Finalmente George y colaboradores (44) comparó IEC y BEIP en nueve estudios controlados y aleatorios. Los pacientes que recibieron bolos epidurales intermitentes programados tuvieron un menor consumo de anestésicos locales, acortamiento de la segunda etapa del parto y mayor satisfacción materna.

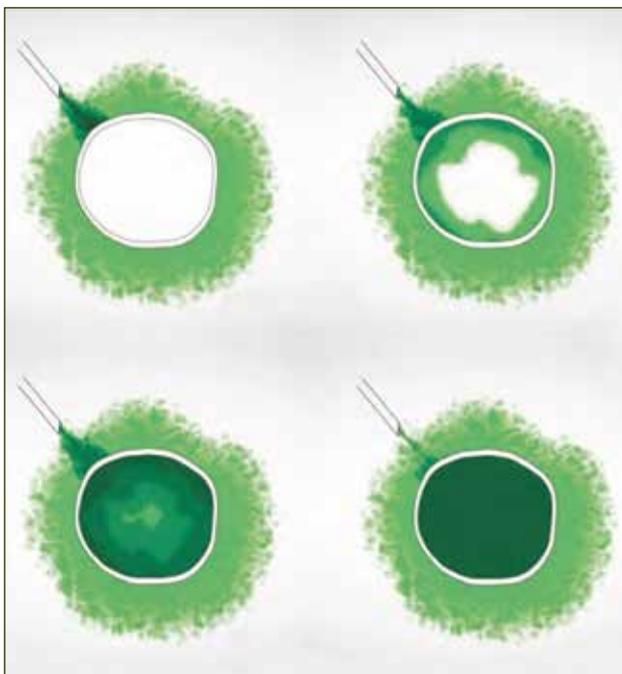
Dos razones explican el mejor desempeño de los bolos sobre la infusión continua. La primera es mecánica. Hay una mayor difusión y ésta es más uniforme cuando existe un aumento agudo de presión (bolo) en la administración del anestésico. La segunda es farmacodinámica y se explica por el movimiento de los anestésicos al interior del nervio, según gradientes de concentración. La analgesia y el bloqueo motor son producidos por el movimiento de anestésicos desde el espacio extraneural hacia el espacio intraneural (nervio) por gradiente de difusión, llegando después de un tiempo, a un equilibrio. El bloqueo revierte cuando la concentración intraneural excede la extraneural y el gradiente de difusión se invierte. Si se dan bajas concentraciones de anestésico local en bolos intermitentes, el bloqueo de fibras motoras es poco probable, ya que la cantidad total de anestésico local en el interior del nervio es insuficiente (figura 2). En el caso de la infusión continua, la concentración extraneural de anestésico local es persistentemente mayor que en el espacio intraneural y la concentración en el interior del nervio aumenta hasta alcanzar el umbral para el bloque de fibra motor (figura 3). Para minimizar el bloqueo motor de las pacientes, se debe usar anestesia combinada o epidural a bajas concentraciones de anestésicos locales, con opiáceos como coadyuvantes y con sistemas de infusión epidural en bolos. Si no se obtiene capacidad de respuesta rápida a la reaparición de dolor en las pacientes, los sistemas automáticos son probablemente la mejor elección.

**FIGURA 2. DISTRIBUCIÓN DE ANESTÉSICOS LOCALES EN ESPACIO EPIDURAL CON BOLOS**



*Curr Opin Anesthesiol* 2013, 26:261-267.

**FIGURA 3. DISTRIBUCIÓN DE ANESTÉSICOS LOCALES EN ESPACIO EPIDURAL CON INFUSIÓN CONTINUA**



*Curr Opin Anesthesiol* 2013, 26:261-267.

### Deambulaci3n y parto

El efecto de la deambulaci3n sobre el trabajo de parto es controvertido. Una revisi3n de *Cochrane* de 2009 (45), encontr3 que las pacientes que deambulaban tenían un parto m3s corto (una hora menos en promedio) pero en este grupo utilizaron menos anestesia epidural. De aquellas pacientes que recibieron analgesia epidural, la duraci3n de la primera etapa del trabajo de parto no mostr3 diferencias entre las que caminaban o no lo hacían. Collis y colaboradores (46) utilizando CEE, no encontr3 diferencias en requerimientos de analgesia, modo de parto ni duraci3n de la primera etapa del trabajo de parto entre aquellas que deambulaban y las que no lo hacían. Otros estudios (47-49) han mostrado que no hay asociaci3n entre caminar y partos instrumentales o duraci3n del trabajo de parto. Finalmente, Wilson y colaboradores (31), report3 un resultado secundario del estudio COMET. Este vio el efecto de diferentes t3cnicas a bajas dosis sobre la fuerza, la deambulaci3n y su relaci3n con el modo del parto. Al comparar la fuerza de las extremidades inferiores, todos los índices de funci3n motora fueron mejor mantenidos con CEE. Sin embargo, el porcentaje de mujeres que deambulaban fue el mismo en todos los grupos. A pesar de recibir anestésicos "caminantes", la mayoría de las mujeres preferían quedarse acostadas e independiente del nivel de deambulaci3n no hubo beneficio sobre el modo del parto.

A pesar de estos resultados "no positivos" asociados con la deambulaci3n, aú n hay muchas ventajas de una anestesia "caminante". Aumento en la satisfacci3n materna, menor densidad del bloqueo motor y sensitivo y reducci3n en la necesidad de cateterizaci3n vesical (50) son algunos hechos positivos al usar menos anestésicos locales (o de manera correcta). Por lo tanto, el objetivo no ser3 que la paciente en trabajo de parto camine. El objetivo es que pueda hacerlo si quiere.

### SÍNTESIS

La analgesia para el parto no es f3cil. Su complejidad radica en que el resultado es multifactorial. Una buena analgesia s3lo ser3 un elemento en la satisfacci3n materna. Manejar las expectativas de la paciente es un trabajo de equipo, en que matronas, obstetras, neonatólogos y anestesi3logos tienen mucho que decir. La anestesia no juega ningú n rol en el alarmante aumento en el número de ces3reas en Chile y en el mundo. Es la obstetricia la llamada a buscar la causa de esto.

La evidencia apoya el hecho de que la anestesia puede comenzar en cualquier momento del trabajo de parto. Lo importante no es la dilataci3n ni la presentaci3n sino el dolor. Es la madre quien decide cu3nto dolor desea sentir y cu3ndo comenzar3 la anestesia.

A la paciente que est3 "sufriendo" por el dolor, siempre se le debe ofrecer la mejor alternativa, que es, sin lugar a dudas, la anestesia regional. Es fundamental explicar que, independiente de la t3cnica analgésica empleada, ser3 la paciente quien tenga el control. Es ella quien decide cu3nto va a sentir, cu3nto va a sufrir y lo que eso significa. Hay que otorgarle a la expectativa de la paciente, un lugar importante en la toma de decisiones. Hay que informarle lo que se puede hacer,

lo que no se puede y los riesgos. Si a pesar de todo el esfuerzo en explicar las ventajas de la anestesia regional, la paciente tiene dudas o simplemente no la quiere, entonces hay que ofrecerle la mejor alternativa al alcance.

Por otro lado, si la paciente opta por la analgesia regional, se utilizará siempre la menor cantidad de anestésicos, en la mejor forma, con el menor efecto motor y que tenga la menor incidencia de efectos

secundarios. Es importante recordar que un leve prurito puede afectar tan negativamente la satisfacción materna tanto como el dolor de un parto sin anestesia. Siempre hay que intentar que la paciente mantenga el control sobre lo que está pasando y responder a sus expectativas, no a la de los médicos. Es importante recordar que todos quienes participan de un parto, incluyendo al anestesiólogo, son simples observadores del evento más maravilloso en la historia de una familia, el nacimiento de un hijo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Melzack R. The myth of painless childbirth (the John J. Bonica lecture). *Pain* 1984; 19:321-37.
2. Halpern SH, Abdallah F. Effect of labor analgesia on labor outcome. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2010; 23:317-322.
3. Niehaus LS, Chaska BW, Nesse RE. The effects of epidural anesthesia on type of delivery. *J Am Board Fam Pract* 1988; 1:238-244.
4. Lieberman E, Lang JM, Cohen A, et al. Association of epidural analgesia with caesarean delivery in nulliparas. *Obstet Gynecol* 1996; 88:993-1000.
5. Hess PE, Pratt SD, Soni AK, et al. An association between severe labor pain and cesarean delivery. *Anesth Analg* 2000; 90:881-886.
6. Leighton BL, Halpern SH. Epidural analgesia and the progress of labor. In: Halpern SH, Douglas MJ, editors. *Evidence-based obstetric anesthesia*. Malden, Massachusetts: Blackwell Publishing; 2005. pp. 10-22.
7. Anim-Somuah M, Smyth RM, Jones L. Epidural versus non-epidural or no analgesia in labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Dec 7;(12):CD000331.
8. Dualé C, Nicolas-Courbon A, Gerbaud L et al. Maternal Satisfaction as an Outcome Criterion in Research on Labour Analgesia: Data Analysis from the Recent Literature. *Clin J Pain*. 2014 Apr 6.
9. Birnbach DJ, Ojea LS. Combined spinal-epidural (CSE) for labor and delivery. *Int Anesthesiol Clin* 2002; 40:27-48.
10. Tsen LC, Thue B, Datta S, et al. Is combined spinal-epidural analgesia associated with more rapid cervical dilation in nulliparous patients when compared with conventional epidural analgesia? *Anesthesiology* 1999; 91:920-925.
11. Gambling DR, Sharma SK, Ramin SM, et al. A randomized study of combined spinal-epidural analgesia versus intravenous meperidine during labor: impact on cesarean delivery rate. *Anesthesiology* 1998; 89:1336-1344.
12. Norris MC, Fogel ST, Conway-Long C. Combined spinal-epidural versus epidural labor analgesia. *Anesthesiology* 2001; 95:913-920.
13. Comparative Obstetric Mobile Epidural Trial (COMET) Study Group UK. Effect of low-dose mobile versus traditional epidural techniques on mode of delivery: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 358:19-23.
14. Comparative Obstetric Mobile Epidural Trial Study Group, UK Randomized controlled trial comparing traditional with two 'mobile' epidural techniques: anesthetic and analgesic efficacy. *Anesthesiology* 2002; 97:1567-1575.
15. Simmons SW, Taghizadeh N, Dennis AT, et al. Combined spinal-epidural versus epidural analgesia in labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Oct 17;10:CD003401.
16. Russell R. Combined spinal epidural analgesia is the preferred technique

for labour analgesia. *Acta Anaesthesiol Belg* 2002;53:331-4

**17.** Goetzl LM, ACOG Committee on Practice B: ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol* 2002;100:177-191.

**18.** Ohel G, Gonen R, Vaida S, et al. Early versus late initiation of epidural analgesia in labor: does it increase the risk of cesarean section? A randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194:600-605.

**19.** Wong CA, Scavone BM, Peaceman AM, et al. The risk of cesarean delivery with neuraxial analgesia given early versus late in labor. *N Engl J Med* 2005; 352:655-665.

**20.** Wong CA, McCarthy RJ, Sullivan JT, et al. Early compared with late neuraxial analgesia in nulliparous labor induction: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2009; 113:1066-1074.

**21.** Wang F, Shen X, Guo X, et al. Epidural analgesia in the latent phase of labor and the risk of cesarean delivery: a five-year randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2009; 111:871-880.

**22.** Wassen M, Zuijlen J, Roumen FJ, et al. Early versus late epidural analgesia and risk of instrumental delivery in nulliparous women: a systematic review. *BJOG*. 2011 May;118(6):655-61.

**23.** Preston R. Walking epidurals for labor analgesia: do they benefit anyone? *Can J Anesth* 2010; 57:103-106.

**24.** Wilson MJA, MacArthur C, Shennan A, on behalf of the COMET Study Group(UK). Urinary catheterization in labor with high dose vs. mobile epidural analgesia: a randomized controlled trial. *BJA* 2009; 102:97-103.

**25.** Honet JE, Arkoosh VA, Norris MC, et al. Comparison among intrathecal fentanyl, meperidine, and sufentanil for labor analgesia. *AnesthAnal*1992; 75:734-739.

**26.** Camann WR, Denney RA, Holby ED, et al. A comparison of intrathecal, epidural and intravenous sufentanil for labor analgesia. *Anesthesiology* 1992; 77:884- 887.

**27.** Camorcia M, Capogna G, Berritta C, et al. The relative potencies for motor block after intrathecal ropivacaine, levobupivacaine, and bupivacaine. *AnesthAnal* 2007; 104:904-907.

**28.** Camorcia M, Capogna G, Columb M. Estimation of the minimum motor blocking ratio for intrathecal bupivacaine and lidocaine. *IJOA* 2008; 17:223-227.

**29.** Wilson MJA, MacArthur C, Cooper GM, et al. Ambulation in labor and delivery mode: a randomized controlled trial of high-dose vs. mobile epidural analgesia. *Anaesthesia* 2009; 64:266-272.

**30.** Loubert C, Hinova A, Fernando R. Update on modern neuraxial analgesia in labor: a review of the literature of the last 5 years. *Anaesthesia* 2011; 66:191-212.

**31.** Van der Velde M, Berends N, Kumar A, et al. Effects of epidural clonidine and neostigmine following intrathecal labor analgesia: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *IJOA* 2009; 18:207-214.

**32.** Boutros A, Blary S, Brunched R, Bonnet F. Comparison of intermittent epidural bolus, continuous epidural infusion and patient controlled-epidural analgesia during labor. *Int J Obstet Anesth* 1999; 8:236-241.

**33.** Beilin Y, Guin NR, Bernstein HH, et al. Local anesthetics and mode of delivery: bupivacaine versus ropivacaine versus levobupivacaine. *Anesth Analg* 2007; 105:756-763.

**34.** Van der Vyver M, Halpern S, Joseph G. Patient-controlled epidural analgesia versus continuous infusion for labour analgesia: a meta-analysis. *Br*

*J Anaesth* 2002; 89:459-465.

**35.** Halpern SH, Carvalho B. Patient-controlled epidural analgesia for labor. *Anesth Analg* 2009; 108:921-928.

**36.** American Society of Anesthesiologists Task Force on obstetric anesthesia. Practice guidelines for obstetric anesthesia: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on obstetric anesthesia. *Anesthesiology* 2007; 106:843-863.

**37.** Chua SM, Sia AT. Automated intermittent epidural boluses improve analgesia induced by intrathecal fentanyl during labor. *Can J Anesth*2004;51:581-585.

**38.** Fettes PDW, Moore CS, Whiteside JB, et al. Intermittent vs continuous administration of epidural ropivacaine with fentanyl for analgesia Turing labour. *Br J Anaesth* 2006; 97:359-364.

**39.** Lim Y, Chakravarty S, Ocampo CE, Sia AT. Comparison of automated intermittent low volume bolus with continuous infusion for labour epidural analgesia. *Anaesth Intensive Care* 2010; 38:894-899.

**40.** Sia AT, Lim Y, Cecilia O. A comparison of basal infusion with automated mandatory in patient-controlled epidural analgesia during labor. *Anesth Analg* 2007; 104:673-678.

**41.** Leo S, Ocampo CE, Lim Y, Sia AT. A randomized comparison of automated Intermittent mandatory boluses with a basal infusion in combination with patient-controlled epidural analgesia for labor and delivery. *Int J Obstet Anaesth* 2010; 19:357-364.

**42.** Wong C, Ratliff JT, Sullivan JT, et al. A randomized comparison of programmed intermittent epidural bolus with continuous epidural infusion for labor analgesia. *Anesth Analg* 2006; 102:904-909.

**43.** Capogna G, Camorcia M, Stirparo S, Farcomeni A. Programmed intermittent epidural bolus versus continuous epidural infusion for labor analgesia: the effects on maternal motor function and labor outcome. A randomized double-blind study in nulliparous women. *Anesth Analg* 2011; 113:826- 831.

**44.** George RB, Allen TK, Habib AS. Intermittent epidural bolus compared with continuous epidural infusions for labor analgesia: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* 2013; 116:133-144.

**45.** Lawrence A, Lewis L, HofmeyrGJ, et al. Maternal positions and mobility Turing the first stage labor. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 2:CD003934.

**46.** Collis RE, Harding SA, Morgan BM. Effects of maternal ambulation on labor with low-dose combined spinal epidural analgesia. *Anaesthesia* 1999; 54:535-539.

**47.** Vallejo MC, Firestone LL, Mandell GL, et al. Effects of epidural analgesia with ambulation on labor duration. *Anesthesiology* 2001; 95:857-861.

**48.** Nageotte MP, Larson D, Rumney P, et al. Epidural analgesia compared with combined spinal-epidural analgesia during labor in nulliparous women. *N Eng J Med* 1997; 337:1715-1719.

**49.** Bloom SL, Mc Intire DD, Kelly MA, et al. Lack of effect of walking on labor and delivery. *N Engl J Med* 1989; 339:76-79.

**50.** Wilson MJA, MacArthur C, Shennan A, on behalf of the COMET Study Group (UK). Urinary catheterization in labor with high dose vs mobile epidural analgesia: a randomized controlled trial. *BJA* 2009; 102:97-103.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

# OPERACIÓN CESÁREA

## CESAREAN SECTION

DR. CARLOS SCHNAPP S., DR. EDUARDO SEPÚLVEDA S., DR. JORGE ANDRÉS ROBERT S. (1)

1. Unidad de Medicina Materno Fetal. Departamento de Ginecología y Obstetricia. Clínica Las Condes.

Email: cschnapp@clc.cl

### RESUMEN

*La operación cesárea permite el nacimiento por vía abdominal. De origen no claro, su indicación es para condiciones extremas a indicaciones consideradas como relativas. Su incidencia ha aumentado significativamente en los últimos años con una gran variabilidad de tasas entre países e instituciones. Las causas de este aumento son diversas. Se han descrito múltiples técnicas quirúrgicas. En el presente artículo se describen los aspectos técnicos de su ejecución así como las indicaciones más frecuentes.*

*Palabras clave: Operación cesárea, parto quirúrgico.*

### SUMMARY

*Cesarean section allows the birth by hysterotomy performed through the abdomen. Of unclear origin, its original indications were very few. Its incidence has increased significantly in recent years with a large variability of rates between countries and institutions. The causes of this increase are varied. Multiple surgical techniques have been described. The technical aspects of its implementation as well as the most frequent indications are described.*

*Key words: Cesárea, cesarean section, surgical delivery.*

### INTRODUCCIÓN

La operación cesárea es una intervención quirúrgica que consiste en la extracción del feto por vía abdominal a través de una incisión en el útero. En sus inicios, fue indicada cuando el parto por vía vaginal era imposible y con el fin último de proteger la vida de la madre aún cuando su mortalidad era cercana al 100%. En la medida que su morbimortalidad ha disminuido sus indicaciones han aumentado, tanto en el manejo de patología materna así como fetal. En la actualidad incluso es aceptada su realización a solicitud de la paciente; factor que ha sido relevante en el aumento de su incidencia que se reporta más adelante.

El origen del procedimiento, así como su nombre, no son del todo conocidos, apareciendo los primeros reportes en el siglo XV d. C. La introducción de fármacos anestésicos en el Siglo XIX, la asepsia de la piel, el cierre de la pared uterina y la aparición de antibióticos, entre otros, son los grandes avances que han logrado disminuir de manera considerable los riesgos de morbilidad y mortalidad propios de esta operación (1,2).

El término "cesárea" es atribuido a distintas versiones. Julio César habría nacido por cesárea sin embargo, la historia relata que su madre estaba viva cuando fue emperador, lo que hace esta versión improbable. Otra, proviene de una ley romana denominada "Ley Regia o Ley César", la que obligaba a cortar el abdomen y extraer al feto de toda mujer embarazada fallecida. Por último se argumenta que el verbo latino

“caedere” -que significa cortar- simplemente se haya adaptado al nacimiento de un niño mediante un “corte”.

La tasa de partos por cesárea ha aumentado consistentemente en todo el mundo durante los últimos 50 años, alcanzando en la actualidad cifras del 30% de los nacimientos en comparación con un 5% en los años 60. Esta tasa es extremadamente variable entre distintos países e incluso entre distintas regiones así como, entre diferentes centros médicos en una determinada región o ciudad (3-5). Esto sugiere algún nivel de responsabilidad ante la ausencia de normativas definidas en los sistemas de salud de la mayoría de los países (6). En efecto, su aumento no ha sido relacionado con una clara disminución de la morbilidad materna o neonatal (7). Chile no es la excepción y aún más, se posiciona entre los países con mayor tasa de cesáreas del mundo, como lo expresa la figura 1.

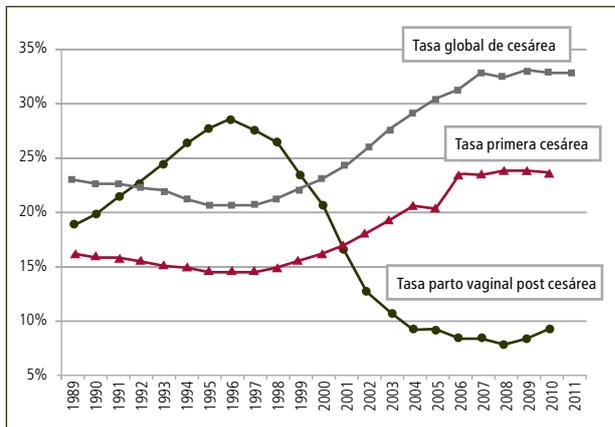
Las causas del aumento en la tasa de cesáreas es multifactorial pero existe una clara tendencia al incremento de primeras cesáreas junto a una disminución de partos vaginales post cesáreas y un notorio decrecimiento en la tasa de partos instrumentales que se muestra en la figura 2 (8,9).

El aumento en la tasa de inducciones o ingreso a la maternidad en etapas precoces del trabajo de parto, también han sido asociadas a mayor tasa de cesáreas. En efecto, el diagnóstico “Falta de Progreso del Trabajo de Parto” ha pasado a ser la primera causa de esta intervención (10).

La legalización de la medicina, con la correspondiente aprensión de los prestadores a ser objeto de demandas y los efectos que de ello deriva, son otro factor que lleva a un aumento en el número de cesáreas (11) así como la disminución en la tasa de partos con fórceps y *vacuum* (12).

La monitorización fetal intra parto con el registro electrónico de la frecuencia cardíaca fetal, también ha sido asociada con un incremento en la tasa de cesárea sin un claro beneficio en los resultados perinatales (13).

**FIGURA 2. TENDENCIA GLOBAL DE CESÁREAS, PRIMERA CESÁREA Y PARTO VAGINAL POST CESÁREA EN EEUU 1989-2011**



Adaptado de Safe Prevention of the Primary Cesarean Delivery. *Obstetrics Care Consensus N°1 ACOG 2014*.

Las causas más frecuentes de cesárea se describen en la tabla 1 ordenadas según tipo de indicación y en la tabla 2 su según frecuencia en Latinoamérica.

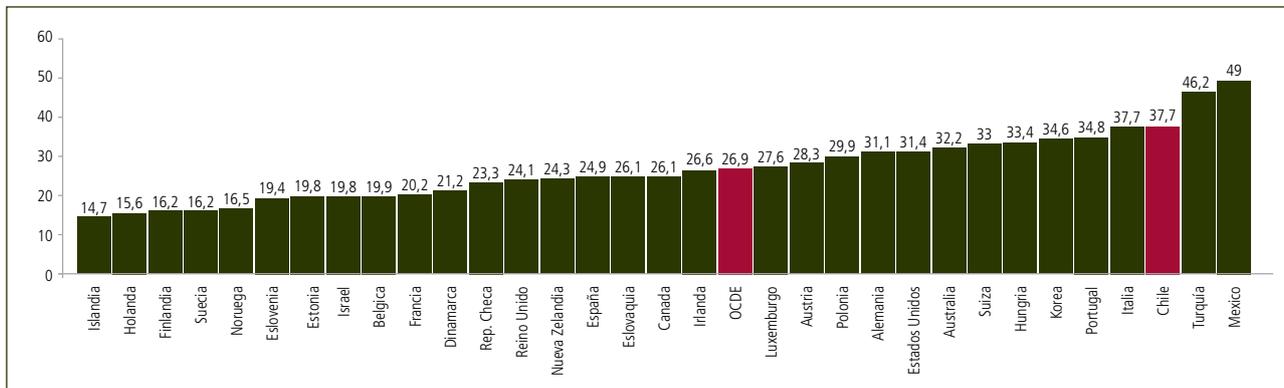
Como toda actividad quirúrgica, la operación cesárea no esta exenta de riesgos, los que se pueden resumir en:

- Anestésicos
- Propios de la técnica quirúrgica
- Relacionados con el futuro reproductivo de la paciente

Especial mención merece el último de ellos toda vez que aumenta la morbilidad en embarazos posteriores, en especial dado el aumento de riesgo de acretismo placentario como se muestra en la tabla 3 (14).

Los riesgos asociados al parto por vía vaginal y por cesárea se describen en la tabla 4.

**FIGURA 1. TASA DE CESÁREAS EN PAÍSES MIEMBROS OCDE 2011**



Adaptado de Panorama de Salud 2013. Informe OECD sobre Chile y comparación con países miembros. Gobierno de Chile, Ministerio de Salud.

Una variable muy influyente es la posibilidad de parto luego de una cicatriz de cesárea. La tasa de parto vaginal luego de una cesárea con incisión uterina transversa baja se abrió paso en los 80, llegando al 28,9% en Estados Unidos en 1996. El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACO) en su *Practice Bulletin* de agosto de 2010 -y reafirmado en 2013- establece un listado de recomendaciones que se detalla en la tabla 5 (15).

**TABLA 1. CAUSAS FRECUENTES DE CESÁREA SEGÚN TIPO DE INDICACIÓN**

<b>MATERNA</b>
Cesárea anterior
Hemorragia ante parto
Tumor previo
Cáncer cérvico uterino
Síndrome hipertensivo severa
Ruptura uterina
Trombocitopenia autoinmune severa
Herpes genital activo
Falta de progreso del trabajo de parto/Inducción fracasada
Placenta previa
DPPNI
<b>FETALES</b>
Anomalía de presentación o posición
Monitorización intra parto no tranquilizadora
Anomalía fetal
Prolapso cordón
Prevención distocia hombro
Parto prematuro extremo
Embarazo gemelar con distocia presentación
RCIU severo
<b>MIXTA</b>
Desproporción céfalo pélvica

Adaptado de Pfenninger and Fowler's *Procedures for Primary Care, Third Edition*.

**TABLA 2. CAUSAS DE CESÁREA EN LATINOAMÉRICA (%)**

DCP, Distocia, falta de progreso trabajo de parto	26
Monitoreo fetal alterado	20
Cesárea previa	16
Otras complicaciones de embarazo no especificadas	12
Anomalía de presentación	11
Preeclampsia-Eclampsia	11
Complicaciones fetales no especificadas	9
Complicaciones maternas no especificadas	8
Salpingoligadura	6
Inducción fracasada	4
Restricción de crecimiento fetal	3
Metrorragia tercer trimestre	3
Embarazo gemelar	2
Post termino	2
Herpes genital, Condiloma extenso	<1
Ruptura uterina	<1
Cesárea post mortem	<1
VIH positivo	<1
Requerimiento materno	<1
Antecedente de fístula reparada	<1

Adaptado de Villar J, Valladares E, Wojdyla D, et al., *Caesarean delivery rates and pregnancy outcomes: the 2005 WHO global survey on maternal and perinatal health in Latin America. Lancet 2006; 367: 1819-29.*

**TABLA 3. INCIDENCIA ACRETISMO EN PRESENCIA DE CESÁREAS PREVIAS CON PLACENTA PREVIA**

<b>NÚMERO DE CESÁREAS PREVIAS</b>	<b>%</b>
1	11
2	40
3	61
4 o más	67

Adaptado de Andrew D. Hull, Thomas R. Moore. *Multiple Repeat Cesareans and the Threat of Placenta Accreta: Incidence, Diagnosis, Management. Clin Perinatol 38 (2011) 285-296.*

**TABLA 4. RIESGOS DE RESULTADO MATERNO O NEONATAL ADVERSO SEGÚN TIPO DE PARTO**

RIESGO		
MATERNO	PARTO VAGINAL	CESÁREA
Morbimortalidad general	0,9-8,6 %	2,7-9,2 %
Mortalidad materna	3,6:100.000	13,3:100.000
Embolia líquido amniótico	3,3-7,7:100.000	15,8:100.000
Laceración perineal 3 <sup>er</sup> -4 <sup>to</sup> grado	1,0-3,0 %	NA
Anomalías inserción placenta	Incrementa con cesárea previa y aumento en forma progresiva en cesáreas subsiguientes	
Incontinencia urinaria	Sin diferencias significativa a los 2 años postparto	
NEONATAL	PARTO VAGINAL	CESÁREA
Laceración (quirúrgica)	NA	1,0-2,0 %
Morbilidad respiratoria	<1,0 %	1,0-4,0 %
Distocia hombros	1,0-2,0%	0 %

Adaptado de *Risk of Adverse Maternal and Neonatal Outcomes by Mode of Delivery*, en: *Safe Prevention of the Primary Cesarean Delivery. Obstetrics Care Consensus No 1 ACOG 2014.*

### TÉCNICA DE OPERACIÓN CESÁREA

Paciente en posición supina con ligera lateralización uterina hacia izquierda que permite mejor retorno venoso. Esto se logra por desplazamiento uterino por compresión manual lateral o uso de cuña en región lumbar derecha que habitualmente se retira al inicio de la cirugía.

**Laparotomía de Pfannenstiel:** Se realiza incisión transversa de 10-12 cm de longitud por sobre el pubis. Sección del celular subcutáneo y aponeurosis también en forma transversa. Disección del plano muscular sub-aponeurótico partiendo por la línea media, teniendo especial cuidado con la hemostasia de vasos perforantes. Se separan en sentido vertical los rectos abdominales hasta identificar el peritoneo parietal y se penetra a la cavidad peritoneal identificándose la zona del segmento uterino (16-19).

**Histerotomía:** La incisión uterina más frecuentemente utilizada es la transversa baja, que tiene dentro de sus ventajas una menor pérdida de sangre así como un menor riesgo de ruptura en embarazos posteriores. Se identifica el segmento uterino (de menor grosor y con adherencia laxa al peritoneo visceral), se abre transversalmente el peritoneo visceral y se desciende la vejiga. La

**TABLA 5. RECOMENDACIONES INCLUIDAS DE PRACTICE BULLETIN 2010 DEL COLEGIO AMERICANO DE OBSTETRAS Y GINECÓLOGOS (ACOG)**

### NIVEL DE EVIDENCIA A

La mayoría de las mujeres con una cesárea previa mediante incisión transversa baja uterina son candidatas a ofrecer intento de parto vaginal post cesárea

Puede en estas pacientes ser utilizada la anestesia epidural

No se debe utilizar Misoprostol en tercer trimestre en presencia de cesárea previa o cirugía mayor uterina

### NIVEL DE EVIDENCIA B

Mujeres con dos cesáreas previas transversas bajas podrían ser candidatas a intento de trabajo de parto

Embarazos gemelares con una cesárea transversa baja, sin otra contraindicación son candidatas a intento de trabajo de parto

Pacientes con presentación podálica y no otra condición de riesgo mas cesárea transversa baja son candidatas a versión externa

Pacientes con incisión uterina no cesárea transversa baja o con contraindicación de parto vaginal no son candidatas a intento de trabajo de parto

Es posible utilizar inducción de trabajo de parto por complicaciones maternas o fetales para intento de trabajo de parto

Pacientes cuyo tipo de incisión uterina es desconocida no tienen contraindicación intento de parto, salvo que existan altos elementos de sospecha de incisión clásica

### NIVEL DE EVIDENCIA C

El intento de trabajo de parto en cesárea anterior debe ser realizado en instituciones con capacidad de cirugía de emergencia, cuando no sea así la paciente debe estar informada de esta limitación

Luego de adecuada consejería, la decisión de intento de trabajo de parto o cesárea electiva debe ser tomada por la paciente en consulta con su médico tratante. La documentación de consejería y plan de manejo debe ser incluida en la ficha clínica

Adaptado de *Practice Bulletin Number 115, August 2010, ACOG.*

incisión uterina se realiza de manera transversa y arciforme para evitar la lesión de los vasos del ligamento ancho. Una vez expuesto, el amnios se secciona y se procede con la extracción fetal, siendo las maniobras de extracción dependientes del tipo de presentación. Existe una recomendación de postergar la ligadura del cordón por al menos 30 segundos con el fin de optimizar niveles hematológicos en el neonato. Ello no procede frente a emergencias en la condición de la madre y/o el recién nacido.

El alumbramiento manual no ha mostrado beneficio en comparación con el alumbramiento espontáneo (20). Extraída la placenta, se realiza una revisión instrumental y manual, con el fin de reducir el riesgo de retención de restos ovulares. Completado el alumbramiento y revisión, habitualmente se administra oxitocina o similar, según protocolo local a fin de favorecer la retracción uterina.

**Histerorrafia:** Múltiples técnicas han sido propuestas para el cierre de la pared uterina (21,22). La técnica más frecuentemente utilizada es la sutura continúa en uno o dos planos corridos o con vuelta atrás. También se puede realizar una sutura con puntos separados invaginantes. El material de sutura puede ser *catgut* crómico o *vicril* # 0 o #1. Un estudio reciente (CORONIS) reveló una menor tasa de transfusiones en el grupo que utilizó *catgut* crómico, aún cuando los mismos autores no son categóricos en la implicancia de este hallazgo.

El cierre del peritoneo visceral es un tiempo que puede o no realizarse. Si se realiza se utiliza una sutura corrida o con puntos separados con material reabsorbible. Al concluir la histerorrafia debe ejecutarse una revisión cuidadosa de la hemostasia, así como de los anexos, recuento de agujas y compresas y lavado prolijo de la cavidad pelviana.

Cierre peritoneo parietal, afrontamiento de músculos rectos abdominales y cierre de aponeurosis: El cierre del peritoneo parietal se realiza con una sutura corrida adelante con material reabsorbible o con puntos separados en conjunto con afrontamiento muscular. La fascia aponeurótica se cierra habitualmente con material reabsorbible (*vicril*) # 0 con sutura corrida. Se debe ser cuidadoso en la hemostasis por la posibilidad de sangrado de perforantes y la formación de un hematoma subaponeurótico.

Cierre plano celular y piel: Se realiza hemostasia y cierre del tejido celular subcutáneo con sutura corrida o puntos separados con material reabsorbible # 00. La piel puede afrontarse con sutura subdérmica o con puntos separados. Si se utiliza material no reabsorbible debe retirarse a los 7-10 días posterior a la operación.

**Laparotomía media infra umbilical:** Esta técnica se prefiere cuando está planificada una potencial ampliación de la laparotomía hacia la porción superior del abdomen, cuando existe una cicatriz previa o en situaciones de urgencia.

**Técnica de Pelosi:** Incisión de piel similar a *Pfannenstiel*, con disección utilizando electro bisturí hasta aponeurosis, Se realiza una pequeña separación de músculos rectales para luego continuar con disección digital el resto de línea media y entrada a peritoneo. No se diseca peritoneo visceral y por tanto, no se desplaza la vejiga hacia inferior. Se realiza apertura de útero por disección descrita en línea media pero la prolongación lateral de esta es sólo por tracción digital. Se realiza extracción fetal, posterior a lo cual se administra oxitocina esperando alumbramiento espontáneo. Se masajea el fondo uterino e inicia cierre

uterino en sutura continua enganchada o atrás con poliglactina en una sola capa. No se cierra peritoneo visceral ni parietal así como músculo. La aponeurosis se cierra con poliglactina. Si el tejido celular es grueso se afronta con tres puntos separados absorbibles. Cierre de piel.

## PREPARACIÓN PREOPERATORIA CESÁREA ELECTIVA

-Ayuno de ocho horas

-Vía venosa permeable que permita paso rápido de volumen. Lo habitual es generar una hidratación pre-anestésica de 1000 ml, usualmente cristaloides que permitan compensar los cambios hemodinámicos observados durante el inicio de la anestesia regional que disminuye en forma brusca la resistencia vascular periférica

-Antibióticos profilácticos según protocolo local, usualmente cefalosporina de primera generación e/v en una dosis

-Tricotomía de vello púbico realizada momentos antes de la cirugía

-Sonda vesical

-Lavado quirúrgico del campo operatorio

## Tipos de anestesia

La anestesia regional epidural combinada o espinal son las más utilizadas. Los factores que deciden una u otra dependerán de políticas del centro y/o preferencias de los operadores. La anestesia general se utiliza cuando la situación clínica no permite el uso de analgesia regional ya sea por extrema urgencia o condiciones médicas de la paciente (trastornos de la coagulación o dificultad de acceso a espacios intervertebrales).

## Cesárea *Perimortem*

Una condición extremadamente especial es la necesidad de realizar una cesárea de emergencia en el contexto de una paciente embarazada que presenta un paro cardiorespiratorio independiente de su causa. Las guías de reanimación propuestas por la *American Heart Association* (AHA) (23) recomiendan que en una mujer embarazada sobre 24 semanas, en caso de no respuesta materna a la Reanimación Cardiopulmonar (RCP) se debe realizar una cesárea de emergencia a los cinco minutos de producido el cuadro. Esto implica que los preparativos para la cesárea deben comenzar una vez que se inicie la RCP, involucrando al mejor equipo multidisciplinario que cuente la institución en ese momento. La cesárea en este caso debe ser muy expedita y realizarse en la sala en que se encuentre la paciente. El fundamento de esto es que desde el punto de vista feto-neonatal, cinco minutos es el tiempo en que se han reportado reanimaciones neonatales exitosas con expectativas de favorable evolución neonatal. Por otro lado, dada la circulación propia de la embarazada el útero mayor de 24 semanas es una dificultad en el retorno venoso y secuestro de volemia con lo que la cesárea *perimortem* mejora las expectativas de reanimación materna.

## CONCLUSIONES

La operación cesárea es una de las cirugías de mayor permanencia en la historia de la medicina. De origen incierto e inicialmente realizada

sólo en condiciones extremas, ha llegado hasta nuestros días como un procedimiento de alta frecuencia, incluso superando los índices considerados como adecuados. Es motivo de preocupación en salud pública que su indicación sea la correcta, evitando consecuencias en morbilidad y mortalidad que pudiesen resultar de su sobre indicación. Se han descrito múltiples técnicas y variaciones, existiendo controversia respecto de cuál es la mejor. Se realizó un resumen de sus indicaciones

y variantes quirúrgicas de uso frecuente en orden para homogenizar el procedimiento.

Su real posicionamiento en la práctica obstétrica se comprenderá una vez se entiendan las reales ventajas y desventajas de su ejecución, no sólo en lo referente al embarazo en curso sino respecto de la historia reproductiva final de la paciente.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gilstrap L., Cunningham F., VanDorsen J., Parto por cesárea , Capítulo 15 en Urgencias en Sala de Partos y Obstetricia Quirúrgica, 2da edición, Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, Argentina, 2004. 257-274.
2. Lurie S., Glezerman M. The history of cesarean technique. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1803-6.
3. Belizan J, Althabe F, Barros F, Alexander S. Rates and implication of cesarean sections in Latin America: ecological study. *BMJ* 1999;319:1397-402.
4. Ministerio de Salud Chile. Panorama de Salud 2013, Informe OECD sobre Chile y comparación con países miembros.
5. Schnapp C., Sepulveda W., Rise in caesarean births in Chile. *The Lancet* 1997, Vol 349 April 5, 1029.
6. Belizán JM., Althabe F., Barros FC, Alexander S. Rates and implications of caesarean sections in Latin America: ecological study. *BMJ* 1999;319:1397-402
7. Villar J., Valladares E., Wojdyla D., et al., Caesarean delivery rates and pregnancy outcomes: the 2005 WHO global survey on maternal and perinatal health in Latin America. *Lancet* 2006; 367: 1819-29
8. MacDorman M., Declercq E., Menacker F., Recent Trends and Patterns in Cesarean and Vaginal Birth After Cesarean (VBAC) Deliveries in the United States. *ClinPerinatol* 38 (2011) 179-192
9. Boyle A., Reddy U., Epidemiology of Cesarean Delivery: The Scope of the Problem. *SeminPerinatol* 36:308-314
10. Barber E., Lundsberg L., Belanger K., Pettker C., Funai E., and Illuzzi J., Indications Contributing to the Increasing Cesarean Delivery Rate. *Obstet Gynecol* 2011;118:29-38
11. Minkoff H., Fear of Litigation and Cesarean Section Rates. *SeminPerinatol* 2012, 36:390-394
12. Korst L., Gregory K., Fridman M., Phelan J. Non clinical Factors Affecting Women's Access to Trial of Labor After Cesarean Delivery. *ClinPerinatol* 38 (2011) 193-216
13. Costantine, M., Saade G., The First Cesarean: Role of "Fetal Distress" Diagnosis. *SeminPerinatol* 2012, 36:379-383
14. Andrew D. Hull, MDa, Thomas R. Moore, MDb., Multiple Repeat Cesareans and the Threat of Placenta Accreta: Incidence, Diagnosis, Management. *ClinPerinatol* 38 (2011) 285-296
15. Vaginal birth after previous cesarean delivery. Practice Bulletin No. 115. American College of Obstetricians and Gynecologists. *ObstetGynecol* 2010;116:450-63
16. Jorge Andrés Rubio Romero, Edith Angel Müller. Operación Cesárea. Obstetricia integral Siglo XXI, Mario Orlando Parra Pineda, Edith Angel Müller, Capítulo 16. ISBN: 978-958-44-6067-7
17. Pfenninger JL, Fowler GC. Pfenninger and Fowler's Procedures for Primary Care. Third Edition. Chapter 162. Ed. Mosby.
18. Michel L. Tuggy, Jorge Garcia. Cesarean Section. [www.clinicalkey.com](http://www.clinicalkey.com)
19. Cunningham F., MacDonald P., Gant N., Leveno K., Gilstrap L. Cesárea y cesárea con histerectomía, Capítulo 26 en Williams Obstetricia 4ta edición español, Editorial Masson SA, Barcelona, España, 1996. 579-600.
20. Charles M. McCurdy, Jr., MD, Everett F. Magann, MD, Cynthia J. McCurdy, MD, and Andrew K. Saltzman, MD. The effect of placental management at cesarean delivery on operative blood loss. *Am J ObstetGynecol* 1992;167:1363-7.
21. Abalos E, Addo V, Brocklehurst P, et al. Cesarean section surgical techniques (CORONIS): a fractional, factorial, unmasked, randomized controlled trial. *Lancet*. 2013 Jul 20;382(9888):234-48.
22. Hofmeyr GJ, Mathai M, Shah A, Novikova N. Técnicas para la cesárea (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd.
23. Vanden Hoek T, Morrison L, Shuster M., Donnino M., Sinz E., Lavonas E., Jeejeebhoy F, Gabrielli A. Part 12: Cardiac Arrest in Special Situations: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010;122:S829-S861

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

# HEMORRAGIA DEL POSTPARTO. PRINCIPALES ETIOLOGÍAS, SU PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

## POSTPARTUM HEMORRHAGE. MAIN ETIOLOGIES, PREVENTION, DIAGNOSIS AND TREATMENT

DR. ALDO SOLARI A. (1), INT. CATERINA SOLARI G. (2), DR. ALEX WASH F. (3), DR. MARCOS GUERRERO G. (4), DR. OMAR ENRÍQUEZ G. (5)

1. Departamento Ginecología y Obstetricia. Clínica Las Condes.
2. Interna 7° Medicina Universidad de Los Andes.
3. Diagnóstico por imágenes. Clínica Las Condes.
4. Departamento de Anestesiología. Clínica Las Condes.
5. Servicio de Radiología. Clínica Las Condes.

Email: asolari@clc.cl

### RESUMEN

*La hemorragia del postparto es una de las principales emergencias obstétricas. La tasa de mortalidad materna por hemorragias oscila entre 30 y 50%. Los factores de riesgo más importantes son: edad materna avanzada y enfermedades crónicas. La etiología más frecuente es la Inercia Uterina, definida como la incapacidad del útero de retraerse luego del alumbramiento. Su prevención se basa en el manejo activo del trabajo de parto y el tratamiento va desde el uso de terapias farmacológicas con uterotónicos hasta la histerectomía de urgencia. El Acretismo es una inserción anormal de la placenta. Su diagnóstico se basa en el uso de Ecografía y Resonancia Nuclear Magnética y su tratamiento es el parto por cesárea con histerectomía. La radiología intervencionista ha contribuido a disminuir de forma importante la severidad de la hemorragia postparto. Es imprescindible contar con guías de acción protocolizadas para así evitar o disminuir su incidencia y magnitud.*

*Palabras clave: Hemorragia postparto, inercia uterina, placenta acreta.*

### SUMMARY

*The postpartum hemorrhage is one of the main causes of obstetrics emergencies. The maternal mortality rate due to hemorrhages ranges from 30% to 50%. The most important risk factors are advanced maternal age and chronic pathologies. The most common etiology is Uterine Atony defined as the failure of the uterus to contract following delivery. It can be prevented by an active management of the third stage of labour and its treatment goes from the use of uterotonic drugs to an emergency hysterectomy. Placental Accretism is defined as an abnormal placental adherence to the uterus. Its diagnosis is based on the use of Ecography and RNM and the treatment cesarean delivery plus hysterectomy. The interventional radiology has contributed to an important reduction of the severity of the hemorrhage. It is essential to have guidelines of action in order to avoid or reduce significantly its incidence and magnitude.*

*Key words: Postpartum hemorrhage, uterine atony, placenta accreta.*

## INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Hemorragia del parto y/o postparto es una de las principales y más importantes emergencias obstétricas, siendo la principal causa de ingreso a unidades de cuidados intensivos de las pacientes embarazadas y púerperas recientes.

La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) son activos en promover la prevención de la morbilidad materno-fetal secundaria a hemorragias postparto. Para ello se han elaborado guías de acción, protocolos de estudio de factores de riesgo y consentimientos informados, todos basados en medicina basada en la evidencia y considerando las opiniones de expertos. El acceso a métodos diagnósticos, elementos terapéuticos, personal médico capacitado, condiciones nutricionales y de salud de la población y acceso a centros de salud calificados, varía según el país en que nos encontremos.

Las hemorragias postparto constituyen aún una importante causa de Mortalidad Materna (MM). Según la OMS, el 2005 las hemorragias graves ocuparon el primer lugar dentro de las causas de MM a nivel mundial, dando cuenta de un 25% de las muertes maternas totales (1), independiente del nivel de desarrollo y/o ingreso per cápita de cada país. Si bien el 99% de estas muertes ocurrieron en países en vías de desarrollo, es importante destacar la importancia de esta complicación, tanto por su magnitud como por la existencia actualmente de herramientas disponibles para evitar o disminuir al mínimo su ocurrencia. Por otra parte, según la FIGO la tasa de mortalidad materna por hemorragias postparto, que varía de 30% a tasas superiores al 50% en diferentes países o comunidades (2), da también cuenta de esta realidad. La meta planteada al 2015 es reducir en 75% la mortalidad materna por hemorragia postparto con medidas de prevención y tratamiento adecuadas.

En Chile, entre 2000 y 2009 la hemorragia en el postparto ocupó el quinto lugar como causa de MM, con una razón de 0.8 por cada 100.000 nacidos vivos, de una razón total de 17.8 por cada 100.000 nacidos vivos en ese período (3); cifras que se asemejan bastante a aquellas observadas en países desarrollados.

El objetivo de esta revisión es mostrar la realidad de Chile, su inserción en el continente y el resto del mundo, analizar las etiologías más frecuentes, definir los medios con los que cuenta el país para su diagnóstico y eventual prevención, mostrar cuáles son las medidas terapéuticas a nuestro alcance y enfatizar la importancia de la acción multidisciplinaria e idealmente en base a protocolos de acción ante estos eventos.

El artículo analiza la Inercia Uterina, los mecanismos de diagnóstico y prevención, las medidas terapéuticas tanto farmacológicas como quirúrgicas, conservadoras y activas y el rol de la radiología intervencionista como complemento de la terapia. Se efectúa también un análisis de la Placentación Anormal, los medios diagnósticos con

que se cuenta, el rol de la Resonancia Nuclear Magnética (RNM) en el diagnóstico de esta patología, los mecanismos complementarios a la cirugía a los que podemos acceder, recalando el posicionamiento de la radiología intervencionista dentro de ellos y la importancia de agotar las medidas profilácticas y de estabilización materna previa ante la certidumbre de requerir una cesárea-histerectomía.

## DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

La Hemorragia Postparto (HPP) se define clásicamente como una pérdida de sangre mayor a 500 ml en un parto por vía vaginal y mayor a 1.000 ml en partos por cesárea. Dado que es difícil la medición exacta del volumen de sangre perdido en dichos procedimientos y a que en general se tiende a subestimar (4), se define de mejor manera como aquella hemorragia de una cuantía tal, que produce compromiso hemodinámico de la paciente.

Se clasifica en:

- 1. Primaria:** Es aquella que ocurre dentro de las primeras 24 horas postparto. Aproximadamente el 70% de las HPP inmediatas postparto obedecen a Inercia Uterina.
- 2. Secundaria:** Es aquella que ocurre entre las 24 horas y las 6 semanas postparto. Las que ocurren posterior a las 6 semanas se relacionan con restos de productos de la concepción, infecciones o ambos.

## FACTORES DE RIESGO

En la tabla 1 se resumen los principales factores de riesgo para presentar un evento hemorrágico durante el embarazo, parto y postparto. Es importante conocerlos y tenerlos presentes para así poder estar preparado ante la eventualidad de que ocurra dicho evento e incluso, en ciertas situaciones, implementar las herramientas diagnósticas que estén disponibles para llegar a un diagnóstico etiológico y así, en muchos casos, poder ofrecer un tratamiento que evite o disminuya al mínimo la probabilidad de que se produzca una hemorragia importante que comprometa tanto la vida de la madre como del feto.

Es importante además destacar el rol que juegan por un lado, las enfermedades maternas crónicas como Hipertensión Arterial (HTA), Diabetes *Mellitus* (DM), Lupus Eritematoso Sistémico (LES), anemias crónicas y; por otro la edad materna al momento del embarazo en la génesis de HPP, especialmente en países desarrollados en los que se ha logrado disminuir más eficientemente la MM por otras causas.

## ETIOLOGÍAS: APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA Y MANEJO

En el caso de sangrado genital en la segunda mitad del embarazo es importante primero, distinguir las causas ginecológicas de aquellas obstétricas propiamente tal. Dentro de las causas ginecológicas se encuentran la *cervicitis* o *vaginitis*, erosiones traumáticas por ejemplo debido a relaciones sexuales, pólipos endocervicales, cáncer

**TABLA 1. FACTORES DE RIESGO PARA HEMORRAGIA**

Cicatrices uterinas previas
Edad materna mayor a 35 años
Polihidroamnios
Embarazo múltiple
Multiparidad
Malnutrición materna
Anemia materna
Legrados uterinos previos
Tabaquismo y consumo de drogas
Miomas uterinos
Síndromes hipertensivos del embarazo
Traumatismos abdominales
Hemorragia en embarazos previos
Trabajo de parto prolongado
Patología materna crónica (entre otros)

**Si se pueden identificar los factores de riesgos y las causas, es posible prevenir la hemorragia postparto. Problema: Dos tercios de las hemorragias postparto ocurren en pacientes en las que no se encuentran factores de riesgo evidentes.**

cérvicouterino, várices vaginales y/o vulvares, laceraciones genitales, entre otros.

Entre las causas obstétricas de sangrado existen aquellas que se presentan antes del parto, durante trabajo de parto y posterior a éste. Éstas aparecen resumidas en la tabla 2.

En el anexo 1 se resumen las causas más frecuentes, su prevención y tratamiento.

Una manera fácil de recordar las causas de HPP es utilizando la nemotecnia de las "4T" (2):

- 1. Tono (70%):** Incluye la atonía o inercia uterina
- 2. Trauma (19%):** Incluye trauma uterino (rotura e inversión uterina) y laceraciones de cuello y vagina

**TABLA 2. CAUSAS DE HEMORRAGIA**

ANTEPARTO	INTRAPARTO	POSTPARTO
Idiopática	DPPNI	Inercia uterina
DPPNI	Placenta previa	Restos placentarios
Placenta previa	Rotura uterina	Placentación anormal
RPO	Rotura vasa previa	Rotura uterina
		Inversión uterina
		Lesiones de cuello y vagina
		Coagulopatías

**3. Tejidos (10%):** Incluye retención de restos placentarios y coágulos y placentación anormal

**4. Trombina (1%):** Incluye coagulopatías congénitas o adquiridas  
A continuación se exponen las causas más importantes de HPP, su definición, las aproximaciones diagnósticas para cada una y las alternativas terapéuticas.

#### I. Inercia uterina

Es la incapacidad del útero de contraerse adecuadamente después del alumbramiento. Hay evidencia estadísticamente significativa de que el manejo activo de la tercera etapa del parto, incluso independientemente de qué especialista lo efectúe, (médico o matrona), reduce la HPP, la necesidad de transfusión y la cuantía del sangrado (5). Los estudios de Bristol y colaboradores (6) y Hinchingsbrooke y colaboradores (7) compararon el manejo activo versus la conducta expectante y mostraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la reducción de HPP con el manejo activo (tabla 3).

Este manejo activo consiste en el uso de:

- Uterotónicos: Administrados después del alumbramiento
- Occitocina (10 UI IV o 5 IM)
- Ergometrina o Metilergometrina (0.2 mg IM). Contraindicada en pacientes cardiopatas, con preeclampsia, eclampsia o HTA
- Syntometrina (Occitocina 5 UI + Ergometrina 0.5 ml por ampolla IM). Contraindicada en pacientes cardiopatas, con preeclampsia, eclampsia o HTA
- Misoprostol (400-600-800 µg SL o IR). En estudios controlados que comparan uso de Misoprostol versus placebo, incluso sin tracción controlada de cordón ni masajes uterinos, se ha mostrado una reducción significativa de la HPP
- Tracción controlada del cordón umbilical: Consiste en una tracción suave y mantenida del cordón umbilical manteniendo una compresión en el fondo uterino, que debe efectuarse durante la contracción uterina (ha mostrado ser más eficiente para prevenir HPP que su no uso). No debe efectuarse tracción del cordón sin compresión del fondo uterino ni fuera de la contracción. Ha registrado mejores resultados en los casos

**TABLA 3. CAUSAS DE HEMORRAGIA**

	CON MANEJO ACTIVO	CON MANEJO EXPECTANTE	ODDS RATIO
Bristol et al.	50 HPP de 846 mujeres (5.9%)	152 HPP de 849 mujeres (17.9%)	3.13 (2.3-4.2)
Hinchingsbrooke et al.	51 HPP de 748 mujeres (6.8%)	126 HPP de 764 mujeres (16.5%)	2.42 (1.78-3.3)

Extraída de FIGO Safe Motherhood and Newborn Health (SMNH) Committee: Prevention and treatment of postpartum hemorrhage in low-resource settings. International Journal of Gynecology and Obstetrics; Vol: 11, 2012. 108-118.

de hemorragias moderadas, pero sin diferencias significativas en casos de hemorragias severas (8)

- Masaje uterino post alumbramiento: Puede ser necesario y eficaz hasta dos horas post alumbramiento y hay que asegurarse de que no haya relajación del útero luego de detener los masajes. Si bien no se ha mostrado diferencias al compararlo con pacientes a las que no se les efectuó masaje uterino en cuanto a la cuantía del sangrado, sí disminuyó la necesidad de utilizar uterotónicos de forma adicional (9)
- Vaciamiento vesical

En caso de persistir la HPP:

- Occitocina 20-40 UI por litro de suero fisiológico a 60 gotas por minuto
- Si el sangrado persiste a pesar del uso de Occitocina: Egometrina o Metilergometrina 0.2-0.5 mg intramuscular lento y si persiste 0.2 mg intramuscular cada 2 a 4 horas por máximo 5 dosis. No exceder 1 mg en 24 horas por riesgo de crisis hipertensiva
- Syntometrina 1 ampolla IM (el uso endovenoso puede causar hipotensión brusca severa)
- Misoprostol 800 µg rectal o sublingual

Si con el manejo farmacológico no se logra controlar la HPP, se debe:

1. Efectuar compresión bimanual uterina (interna-externa)
2. Compresión aórtica con control de pulso femoral
3. Taponamiento intrauterino:
  - a. Packing
  - b. Balón intrauterino (figura 1). Ha mostrado una efectividad de hasta 91.5% y por lo tanto, su uso ha sido recomendado en diferentes trabajos (10)
4. Pantalones de shock (no disponible en la mayoría de los centros hospitalarios de nuestro país)
5. Embolización o colocación de balones intraarteriales (en arterias hipogástricas)
6. Laparotomía:
  - a. Ligadura hipogástrica
  - b. Suturas compresivas (B-Lynch)
7. Histerectomía obstétrica

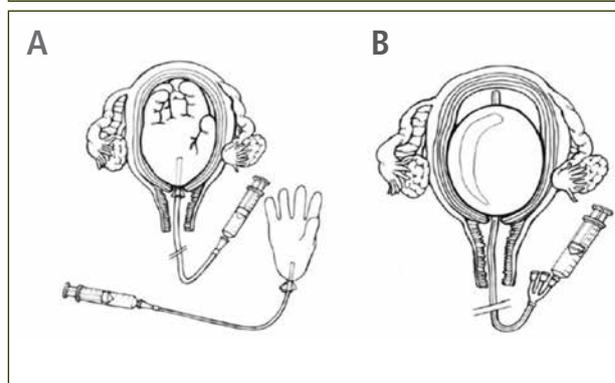
**FIGURA 1. BALÓN INTRAUTERINO**

Figura 1. La imagen (A) muestra cómo se puede confeccionar un balón intrauterino utilizando una sonda vesical y un guante estéril en caso de no contar con Balón de Bakri (B). Extraída de FIGO Safe Motherhood and Newborn Health (SMNH) Committee: Prevention and treatment of postpartum hemorrhage in low-resource settings. International Journal of Gynecology and Obstetrics; Vol: 11, 2012. 108-118.

## II. Acretismo Placentario

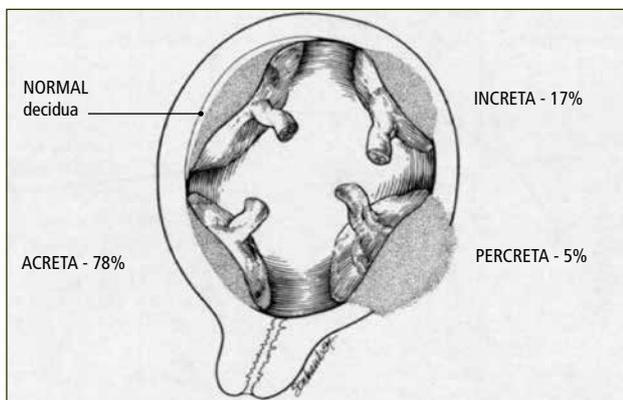
Es la inserción y adherencia anormal de la placenta al tejido uterino. Se clasifica en (figura 2):

- Placenta acreta: Placenta adherida firmemente a miometrio sin plano de clivaje
- Placenta increta: Placenta invade miometrio
- Placenta percreta: Placenta penetra hasta la serosa pudiendo comprometer órganos vecinos

Entre los factores de riesgo para desarrollar un Acretismo Placentario se encuentran:

- Riesgo moderado:
  - Edad materna avanzada
  - Multiparidad
- Riesgo alto:
  - Cicatriz de cesárea anterior
  - Placenta previa
- Riesgo muy alto:
  - Coexistencia de cesárea previa y placenta previa anterior

## FIGURA 2. CLASIFICACIÓN TIPOS DE ACRETISMO PLACENTARIO



Extraída de FIGO Safe Motherhood and Newborn Health (SMNH) Committee: Prevention and treatment of postpartum hemorrhage in low-resource settings. International Journal of Gynecology and Obstetrics; Vol: 11, 2012. 108-118.

El Acretismo Placentario es una patología que puede ser diagnosticada durante el embarazo y que debe ser buscada ante la existencia de los factores de riesgo antes mencionados. En el estudio por imágenes de la placenta es de primera línea el uso de ultrasonido (transabdominal o transvaginal) por su amplia disponibilidad, bajo costo, ausencia de radiación ionizante y la capacidad de evaluar la vascularización materno fetal mediante el uso de Doppler color y espectral. Según revisiones recientes tendría una sensibilidad de 90.7% y una especificidad de un 96.9% en manos de un operador entrenado (11). Los signos ecográficos más sugerentes de Acretismo Placentario son:

- Pérdida de la homogeneidad placentaria reemplazada por espacios hipo o anecogénicos adyacentes al miometrio contiguo
- Pérdida de la interfase retroplacentaria
- Pérdida de la interfase entre serosa uterina y vejiga

El otro método diagnóstico importante durante el embarazo es la Resonancia Nuclear Magnética, ya que también es un examen seguro para la madre y el feto, que no emite radiación ionizante.

Por su parte, la cistoscopia es un procedimiento diagnóstico relevante en el caso de sospecha de compromiso vesical, tanto en la determinación de la superficie y profundidad comprometida como en la determinación de la eventual invasión de los meatos ureterales. Es relevante que, pese a exámenes interpretados como normales, la sospecha diagnóstica es lo más importante para implementar la terapia correspondiente

Una vez efectuado el diagnóstico de Acretismo Placentario, se debe informar adecuadamente a la paciente que la conducta a seguir es la histerectomía obstétrica, debiendo durante lo que resta del embarazo lograr las mejores condiciones nutricionales y hematológicas de la paciente, manteniendo control estricto de su gestación con reposo

relativo y abstinencia sexual. Si la paciente es portadora de patología no obstétrica, debe estar debidamente compensada (diabetes, HTA, anemia).

Previo a la histerectomía obstétrica, con el objetivo de disminuir el sangrado propio de esta compleja cirugía, existe la posibilidad de efectuar mediante radiología intervencionista embolización y/o colocación de balones en arterias hipogástricas. La embolización es un procedimiento aún controvertido, siendo la colocación de balones arteriales bastante más seguro y controlables sus eventuales complicaciones.

Se propone además un manejo conservador con la finalidad de preservar el útero. Eso podría efectuarse en caso de sospecha de acretismo focal, placenta acreta posterior o en fondo uterino o deseo de la paciente de preservar su fertilidad. Una revisión sistemática (12) reportó los siguientes resultados:

- Sangrado severo: 53%
- Sepsis: 6%
- Histerectomía secundaria: 19%
- Muerte: 0.3%
- Embarazo posterior: 67%

Además habría un efecto deletéreo sobre la fertilidad de la mujer a largo plazo, aunque los datos al respecto aún son limitados (13-15). Por lo anterior, el manejo conservador no es una aproximación que se recomiende de rutina en la actualidad.

### a-. Rol de la Resonancia Nuclear Magnética en el diagnóstico de Acretismo Placentario:

Inicialmente el estudio placentario es por ultrasonido, pero si éste no es concluyente o en casos de implantación posterior de la placenta, está indicada la realización de una Resonancia Magnética para una mejor evaluación. Esto es válido en casos de enfermedad trofoblástica gestacional y especialmente en pacientes con Acretismo Placentario (16). También resulta de utilidad complementariamente al ultrasonido en los casos de compromiso parametrial y en la determinación del grado de invasión trofoblástica.

Dentro de las ventajas de la Resonancia Magnética sobre el ultrasonido se puede mencionar:

- Mejor resolución de contraste
- Amplio campo de visión
- Evaluación de estructuras abdómino-pelvianas fuera del útero

La Resonancia Magnética si bien es un excelente método diagnóstico tiene algunas desventajas:

- Alto costo
- Disponibilidad limitada
- Claustrofobia

La Resonancia Magnética puede efectuarse con medio de contraste (gadolinio), pero dada su recirculación entre el feto y el líquido amniótico

y la escasa evidencia de eventuales efectos en el feto, no está aprobado por la FDA (en Europa se utiliza a partir de las 20 semanas de gestación).

En el estudio por Resonancia Magnética se utiliza un Resonador de 1.5 Tesla y las siguientes secuencias:

- T2 HASTE (gradiente) en los planos axial, coronal y sagital, que abarca abdomen y pelvis
- T2 de alta resolución TSE en los tres planos a nivel pelviano
- VIBE (T1 gradiente con saturación grasa) en tres planos sin contraste<sup>1</sup>

La primera secuencia permite obtener un amplio campo de visión del abdomen y pelvis en los tres planos con apneas de 12 a 24 segundos.

La segunda secuencia (T2 de alta resolución) es para ver detalle anatómico en pelvis, con un menor campo de visión y una mayor resolución en los planos axial, coronal y sagital. Estas secuencias duran tres a cuatro minutos y no dependen de la respiración por estar centradas en la pelvis. La última secuencia es muy útil para detectar productos hemáticos que tienen alta señal o "brillo" en estas secuencias. Posteriormente las imágenes obtenidas en formato DICOM son enviadas a una estación de trabajo para el análisis en pantallas de visualización de alta resolución.

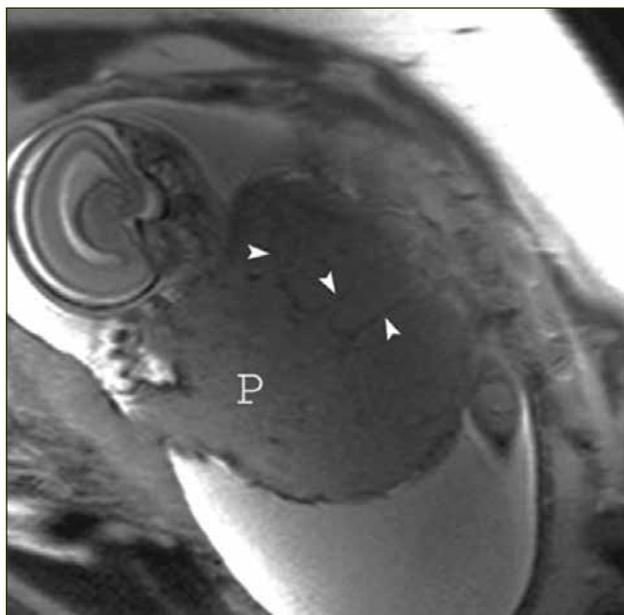
La apariencia normal de la placenta en Resonancia Magnética es de intensidad de señal intermedia, en secuencias potenciadas en T2, con septos finos hipointensos (figura 3) que no deben ser confundidos con las bandas hipointensas irregulares y más gruesas que se asocian a placenta acreta. La vascularización subplacentaria se observa como numerosos "vacíos de señal" justo por debajo de la placenta (figura 4).

El miometrio en Resonancia Magnética se visualiza de un grosor variable dependiendo de la edad gestacional y con una intensidad de señal intermedia en secuencias potenciadas en T2, limitado por dentro y por fuera por una línea fina hipointensa (estructura en tres capas). Además se pueden visualizar múltiples vacíos de señal en el espesor del miometrio que corresponden a los vasos (figura 5).

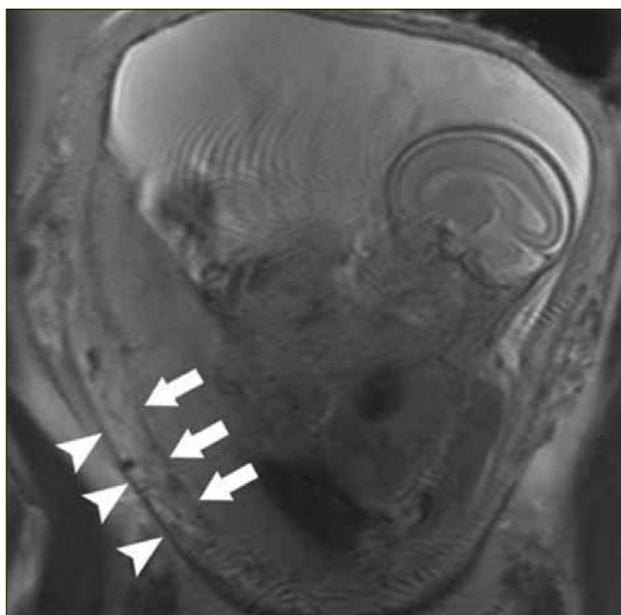
**FIGURA 4. RNM ACRETISMO PLACENTARIO**



**FIGURA 3. RNM ACRETISMO PLACENTARIO**



**FIGURA 5. RNM ACRETISMO PLACENTARIO**



<sup>1</sup> El uso de medios de contraste paramagnéticos como el gadolinio (no aprobado por la FD.) es controvertido en el embarazo por lo incierto de sus efectos en el feto (18). En nuestro centro no lo utilizamos de rutina, ya que las secuencias empleadas nos permiten hacer un adecuado diagnóstico. El examen lo realiza el tecnólogo médico y debe ser supervisado por el médico radiólogo para determinar si es necesario repetir alguna secuencia (por ejemplo, por artefactos por movimiento fetal o respiratorio) o realizar secuencias en planos oblicuos.

Los signos que sugieren la presencia de una placenta acreta (placenta adherida al miometrio sin invadirlo); increta (placenta invade el espesor del miometrio sin compromiso de la serosa); o percreta (el tejido placentario se extiende a la serosa o a órganos vecinos) en Resonancia Magnética son los siguientes:

Signos de Acretismo Placentario en Resonancia Magnética:

- Placenta previa (figura 6)
- “Abultamiento uterino”, es decir, pérdida del contorno uterino suave y liso habitual
- Intensidad de señal heterogénea dentro de la placenta con vacío de señal que puede corresponder a hemorragia intraplacentaria
- Bandas hipointensas gruesas intraplacentarias que se extienden a la interfase placenta-miometrio (figuras 7 y 8)
- Interrupción focal de la pared miometrial (figura 6)
- Tracción de la pared vesical (figuras 7 y 8)
- Visualización directa de invasión de estructuras pelvianas por tejido placentario (figura 7)

#### **RADIOLOGÍA INTERVENCIONISTA (CATETERISMO Y EMBOLIZACIÓN) Y HPP**

Considerando que la HPP es la primera causa de muerte materna en el mundo y que el 10% obedece a causas tisulares y un tercio de ellas se relaciona con Acretismo Placentario, el rol de la radiología intervencionista está ocupando un lugar cada vez más importante como complemento de la cirugía.

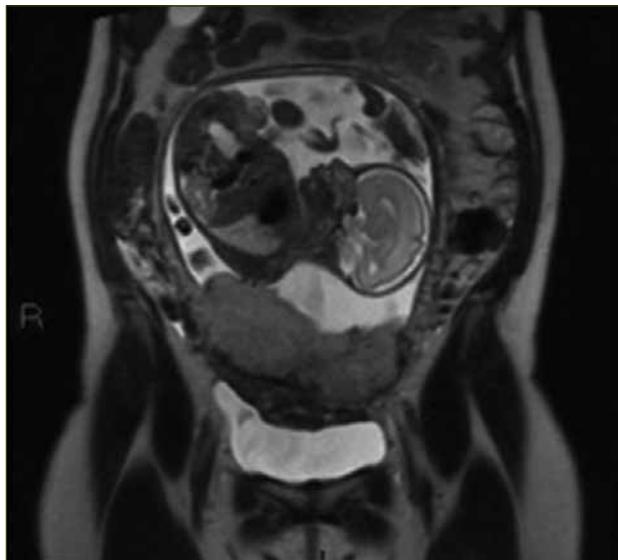
En los últimos años han aparecido publicaciones que muestran la utilidad de la tomografía computada multicorte para detectar y localizar el sitio de sangrado activo (18).

La persistencia del sangrado puede ser controlada mediante compresión intrauterina, mediante taponamiento con compresas, inserción de balones inflables (Balón de Bakri) y suturas compresivas (B-Lynch) (19-21). Si después de aplicar las medidas terapéuticas descritas el sangrado persiste, desde el punto de vista de la radiología intervencionista, se puede efectuar terapia endovascular con cateterismo y/o embolización selectiva antes de efectuar una ligadura de las arterias hipogástricas o una histerectomía o como complemento de esta última. La ligadura de las arterias hipogástricas tiene, según diferentes estudios, un 50% de efectividad e impide efectuar un cateterismo posterior (22).

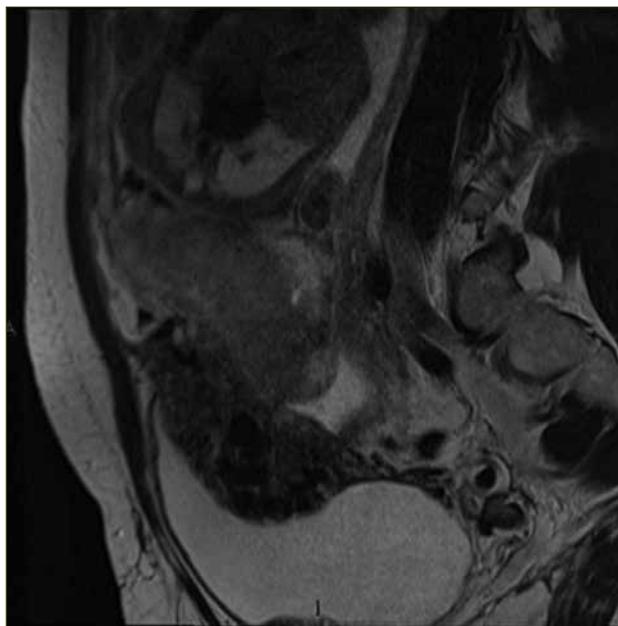
La embolización selectiva en la HPP, fue descrita por primera vez en 1979 (23). Reportes más recientes en la literatura médica presentan buenos resultados, con una efectividad entre 80 y 100% (24) y con un 9% de complicaciones como: fiebre, isquemia glútea y de extremidades inferiores transitoria, disección vascular, perforación arterial y abscesos pelvianos (figura 9).

Las pacientes con anomalías en la inserción placentaria, habitualmente son diagnosticadas con US durante el embarazo; y hoy

**FIGURA 6. RNM ACRETISMO PLACENTARIO**



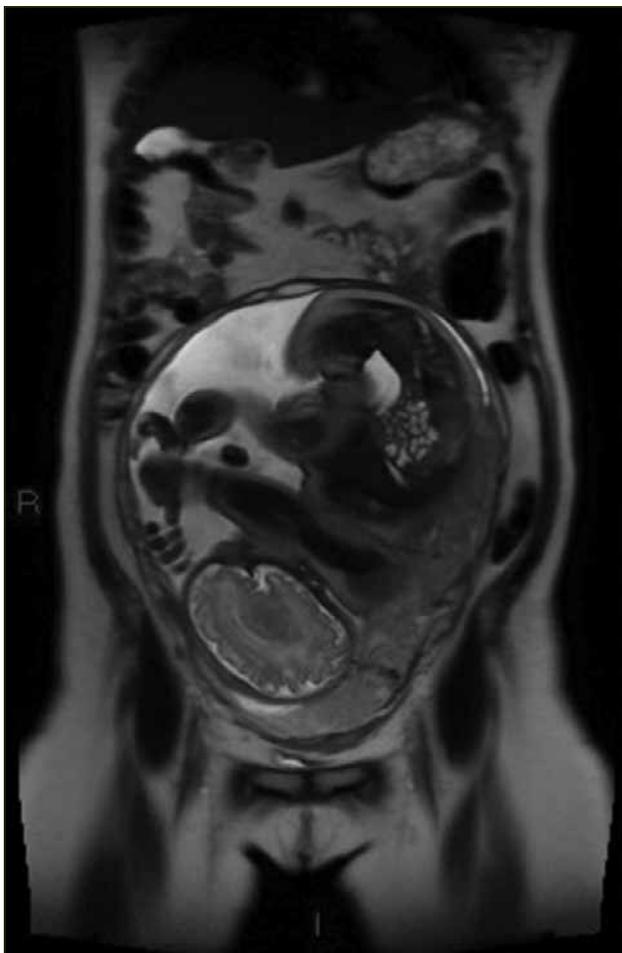
**FIGURA 7. RNM ACRETISMO PLACENTARIO**



en día también se dispone de estudios pelvianos con RNM. Ante la eventualidad de confirmarse el diagnóstico, el caso puede ser analizado con el equipo médico y así planificar antes de la cesárea-histerectomía la colocación de un cateterismo profiláctico con un Balón de Oclusión del territorio hipogástrico, con o sin embolización (figura 10).

El cateterismo se puede realizar en una sala quirúrgica híbrida, lo que permite efectuar en el mismo lugar ambos procedimientos o en una sala de hemodinamia y a continuación trasladar a la paciente al pabellón quirúrgico.

**FIGURA 8. RNM ACRETISMO PLACENTARIO**



**FIGURA 10. BALÓN DE OCLUSIÓN**



**FIGURA 9. EMBOLIZACIÓN SELECTIVA**



Para la instalación de los catéteres se realizan punciones de las arterias femorales comunes con técnica de Seldinger y apoyo anestésico regional (peridural), el que se mantiene durante la cirugía. Se realizan los cateterismos selectivos de las arterias hipogástricas en forma contralateral y se prueban los balones de oclusión, todo esto bajo visión radioscópica. Después de extraído el recién nacido, se inflan los balones para disminuir el sangramiento durante la cirugía y finalizada ésta, se desinflan para verificar la hemostasia. En caso de ser necesario en este momento, se puede requerir embolizar, habitualmente con Gelita (material reabsorbible). Luego se retiran los catéteres y las vainas vasculares para efectuar compresión de los sitios de punción y control de los pulsos distales de las extremidades inferiores<sup>2</sup>.

Se describe un 3% de complicaciones. Los resultados poco satisfactorios se atribuyen a diferencias técnicas, a las malas condiciones clínicas en que llegan algunas pacientes, a vasoespamo y/o a la extensa red arterial colateral pelviana.

En Clínica Las Condes se realizaron, en 2012 y 2013, tres cateterismos selectivos sin embolización, con buenos resultados, con una franca disminución en sangrado, morbimortalidad y días de hospitalización.

#### **TERAPIA TRANSFUSIONAL**

Desde la aparición del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) en la década de los 80, se incrementó el interés en todo el mundo por disminuir las transfusiones de sangre alógena y por esta razón, se desarrollaron diversas medidas para evitarlas.

En el caso específico de las pacientes obstétricas, la presencia de patologías del embarazo, las cuales aumentan el riesgo de hemorragia en el momento del parto, no se desarrollaron de manera tan masiva como en otros pacientes, las técnicas de ahorro de sangre.

<sup>2</sup> En la literatura médica hay controversia respecto de la embolización y la seguridad de esta técnica, ya que faltan estudios prospectivos randomizados, para posibilitar el sugerir su uso rutinario.

Probablemente porque los métodos diagnósticos no permitían detectar los factores de riesgo hemorrágico en el parto como ocurre hoy y la circunstancia de la hemorragia postparto se producía de manera inesperada y nada se podía hacer, salvo transfundir a veces masivamente a las pacientes.

Una técnica muy popular en los años 80 y 90, fue la pre-donación de sangre, la cual consistía en enviar a los pacientes a realizar un depósito de sangre previo a la cirugía, de una a dos unidades, las cuales se utilizarían en caso necesario.

Esta técnica mostró ser poco útil, ya que en la mayoría de los casos no se utilizaban y además los pacientes llegaban anémicos a la cirugía debido a que en un plazo de dos semanas no lograban recuperar los glóbulos rojos extraídos.

La paciente obstétrica es particularmente mala candidata a someterse a estas técnicas sobre todo porque en la última fase del embarazo, cuando presentan alguna condición de riesgo como por ejemplo placenta previa, deben permanecer en reposo.

Debido a las razones expuestas, lo recomendable es optimizar la masa de glóbulos rojos previo a la cirugía y en aquellos casos en que se programa una histerectomía obstétrica, se recomienda la utilización de equipos de rescate de sangre del campo quirúrgico (*Cell Salvage*) (25).

Existe un fundado temor al uso de estos equipos por el riesgo de producir embolia de líquido amniótico al retransfundir sangre extraída desde el campo quirúrgico, sin embargo, hay varios reportes que avalan su utilización (26).

Las recomendaciones fundamentales es que en el momento de la extracción del feto, se utilice una aspiración distinta a la del recuperador

celular para poder de esta manera eliminar el líquido amniótico.

Por otra parte, el proceso de recuperación de glóbulos rojos desde el campo quirúrgico involucra un ciclo de lavado, el cual se puede realizar con mayor cantidad de solución de lavado que la utilizada de forma habitual. Finalmente hay trabajos que sugieren la utilización de filtros leucocitarios para lograr un producto equivalente a la sangre materna (27).

Por último, es importante señalar que estas medidas son complementarias a lo ya expuesto y que una unidad de sangre ahorrada disminuirá los riesgos transfusionales, en especial en los relacionados a la transmisión de enfermedades virales cuya magnitud en Chile aún están muy lejos de aquellas obtenidas en países desarrollados (28).

### SÍNTESIS

La HPP continúa siendo una causa importante de muerte materna a nivel mundial, predominantemente en países subdesarrollados. La detección de factores de riesgo y el diagnóstico de la causa permite prevenir su incidencia.

El aporte de la radiología diagnóstica e intervencionista estos últimos años, ha permitido optimizar las medidas profilácticas y terapéuticas en pacientes con factores de riesgo.

El manejo adecuado de la patología médica asociada es vital para lograr una disminución en su incidencia.

Contar con protocolos adecuados a la situación de cada centro y/o comunidad, permite un mejor diagnóstico y una mayor eficiencia terapéutica.

## ANEXO 1. CAUSAS MÁS FRECUENTES - PREVENCIÓN - TRATAMIENTO DE DOLOR DE HEMORRAGIA PORTPARTO

### Prevención:

- Manejo activo de la tercera etapa del parto
- Identificación de factores de riesgo y causas de HPP

### Si la HPP está instalada:

- Monitorización materna
- Vía aérea permeable
- Vía venosa permeable
- Mantener ciclo vital estable (presiones arteriales mayores o iguales a 100/50 mmHg)
- Uso de uterotónicos endovenosos
- Eventualmente transfusión



Masaje uterino- Vejiga vacía- Compresión aórtica-  
Determinar causa

### Inercia:

- Uterotónicos
- Balón o *packing*
- Pantalón de *shock*
- Embolización y/o balones hipogátricos
- Laparotomía: ligadura hipogástrica o sutura de B-Lynch
- Histerectomía obstétrica

### Restos placentarios:

- Legrado
- Uterotónicos
- Misoprostol por cordón umbilical
- Extracción manual de restos
- ¿Laparotomía?

### Inversión uterina:

- No uterotónicos
- No alumbrar antes de reposicionar útero

### Laceraciones:

- Revisar y reparar canal del parto: vulva, vagina y útero

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Maternal mortality in 2005. Estimates developed by WHO, UNICEF, UNFPA and The World Bank. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2007.
2. FIGO Safe Motherhood and Newborn Health (SMNH) Committee: Prevention and treatment of postpartum hemorrhage in low-resource settings. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*; Vol: 11, 2012. 108-118
3. Donoso S Enríque, Carvajal C Jorge A. El cambio del perfil epidemiológico de la mortalidad materna en Chile dificultará el cumplimiento del 5° objetivo del Milenio. *Rev. méd. Chile [revista en la Internet]*. 2012 Oct; 140(10): 1253-1262. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872012001000003&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872012001000003&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872012001000003>.
4. Patel A et al. Drape estimation vs. visual assesment for estimating postparum hemorrhage. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 2006, 93: 220-224
5. Begley CM, Gyte GM, Murphy DJ, Devane D, McDonald SJ, McGuire W. Active versus expectant management for women in the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(7):CD007412.
6. Prendiville WJ, Harding JE, Elbourne DR, Stirrat GM. The Bristol third stage trial: active versus physiological management of third stage of labour. *BMJ* 1988;297(6659):1295-300.
7. Rogers J, Wood J, McCandlish R, Ayers S, Truesdale A, Elbourne D. Active versus expectant management of third stage of labour: the Hinchingsbrooke randomised controlled trial. *Lancet* 1998;351(9104):693-9.
8. Mshweshwe NT, Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM. Controlled cord traction for the third stage of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012(Issue 3.1.Art. No.: CD008020).
9. Hofmeyr GJ, Abdel-Aleem H, Abdel-Aleem MA. Uterine massage for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012; In review process.
10. Georgiou C. Balloon tamponade in the management of postpartum haemorrhage: a review. *BJOG* 2009;116(6):748-57.
11. D'Antonio F, Iacovella C, Bhide A. Prenatal identification of invasive placentation using ultrasound: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42:509.
12. Steins Biddchop CN, Schaap TP, Vogelvang TE, Scholten PC. Invasive placentation and uterus preserving treatment modalities: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284:491.
13. Provansal M, Courbiere B, Agostini A, et al. Fertility and obstetric outcome after conservative treatment of placenta accreta. *Int J Gynaecol Obstet* 2010; 109;147.
14. Sentilhes L, Kayem G, Ambroselli C, et al. Fertility and pregnancy outcomes following conservative treatment for placenta accreta. *Hum Reprod* 2010; 25:2803.
15. Amsalem H, Kingdom JC, Farine D, et al. Planned caesarean hysterectomy versus "conserving" caesarean section in patients with placenta accreta. *J obstet Gynaecol Can* 2011; 33:1005.
16. Elsayes K, Trout A, Friedkin A, Liu P, Bude R, Platt J, Menias C. Imaging of the Placenta: A Multimodality Pictorial Review. *RadioGraphics* 2009; 29:1371-1391.
17. Baughman C, Corteville J, Shah R. Placenta Accreta Spectrum of US and MR Imaging Findings. *RadioGraphics* 2008; 28:1905-1916.
18. Lee, et al. Identification of bleeding sites in patients with postpartum hemorrhage: MDCT compared with angiography. *AJR* 2010; 194: 383-390.
19. Bakri YN; Amri A; Abdul Jabbar FSO Tamponade-balloon for obstetrical bleeding. *Int J Gynaecol Obstet* 2001 Aug; 74(2):139-42.
20. B-Lynch C, Coker A, Lawal AH, Abu J, Cowen MJ. The B-Lynch Surgical technique for the control of massive postpartum haemorrhage: an alternative to hysterectomy? Five cases reported. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104:372-5.
21. El-Hamamy E, B-Lynch C. A worldwide review of the uses of the uterine compression suture techniques as alternative to hysterectomy in the management of severe post-partum haemorrhage. *J Obstet Gynaecol* 2005 Feb; 25(2):143-9
22. Salvat J, Schmidt MH, Guilbert M, Martino A. [Vascular ligation for severe obstetrical hemorrhage: review of the literature] *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2002 Nov; 31(7):629-39.[Article in French].
23. Brown BJ, Heaston KD, et al. Uncontrollable postpartum bleeding: a new approach to hemostasis through angiographic arterial embolization. *Obstet Gynecol* 1979; 54(3):361-365.
24. Shellie C. Obstetric and Gynecologic Emergencies: A review of indications and interventional techniques. *Seminars in Interventional Radiology / December 2008 vol 25 N°4: 337-346*.
25. Jonathan H. Waters, Charles Biscoti, Paul S. Potters. Amniotic fluid removal during cell salvage in the cesarian section patient. *Anesthesiology* 2000 ; 92:1531-6.
26. Katsuyoshi Kune, Yasuo M. Tsutsumi. A case of placenta percreta with massive hemorrhage during cesarean section. *The Journal of medical investigation*. *Vool 61 (2014) vol 1,2: 208-12*.
27. Rich F, Indraccolo J.R. Autologous blood collection in pregnancy Prospective study (abstract) *Minerva ginecol* 995 Sept; 47 (9) : 355-63.
28. Marco Guerrero G. Enfrentamiento médico legal del paciente testigo de Jehová - *Rev. Médica Clínica Las Condes* 2011; 22(3) 397-403

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

# TROMBOSIS VENOSA EN EL EMBARAZO

## VENOUS THROMBOEMBOLISM DURING PREGNANCY

DR. FERNANDO FERRER M. (1), DR. ENRIQUE OYARZÚN E. (2)

1. Becado Medicina Materno Fetal. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.
2. Profesor Titular. Unidad de Medicina Materno Fetal. División de Obstetricia y Ginecología. Facultad de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile.

Email: eoyarzun@med.puc.cl

### RESUMEN

*La incidencia de Tromboembolismo Venoso (TEV) en el embarazo se incrementa aproximadamente de 4 a 50 veces más en comparación con mujeres no embarazadas, debido a las modificaciones que el propio embarazo produce sobre los factores de la coagulación y los sistemas fibrinolíticos. Se estima que la TEV complica entre 1 y 1,5 por cada 1.000 embarazos. Durante el embarazo la hemostasia materna se caracteriza por ser un estado protrombótico en el cual se producen cambios en el sistema hemostático, con el objetivo de prevenir una posible hemorragia durante las primeras etapas del embarazo, parto y puerperio. Sin embargo, la adaptación del sistema hemostático materno al embarazo predispone a la madre a un riesgo incrementado de TEV.*

*El diagnóstico de los eventos tromboembólicos en el embarazo constituye un reto para los equipos tratantes, ya que los hallazgos clínicos y de laboratorio característicos de esta enfermedad pueden estar enmascarados en los cambios fisiológicos propios de la gestación, por lo que el inicio de su evaluación suele ser complejo.*

*Para el correcto y oportuno diagnóstico de TVP y TEP se requiere de una combinación de varios elementos que incluye: síntomas y signos, estudios de laboratorio e imagenología.*

*El uso de anticoagulantes en pacientes obstétricas requiere de un plan de interrupción del embarazo lo más controlado posible. En la práctica clínica cotidiana esto no siempre es posible, debido a la incapacidad de predecir el momento de inicio del trabajo de parto. Por este motivo las recomendaciones relativas al manejo analgésico y anestésico del parto están basadas en el conocimiento de los cambios fisiológicos, farmacocinético y farmacodinámico de los anticoagulantes utilizados, lo que se analiza en extenso en esta revisión.*

*Palabras clave: Embarazo, trombosis venosa, coagulación, alteraciones hematológicas en el embarazo, terapia anticoagulante.*

### SUMMARY

*The incidence of venous thromboembolism (VTE) in pregnancy is increased approximately 4 to 50 times compared to non-pregnant women, due to the changes that pregnancy itself produces in the coagulation and fibrinolytic systems. It is estimated that VTE complicates between 1 and 1.5 per 1,000 pregnancies.*

*During pregnancy maternal hemostasis is characterized by a prothrombotic state in which changes are produced in the*

*hemostatic system in order to prevent possible bleeding during early pregnancy, childbirth and postpartum. Moreover, the maternal hemostatic system adaptation to pregnancy predisposes the mother to an increased risk of VTE.*

*The diagnosis of thromboembolic events in pregnancy is a challenge for the Maternal fetal specialists as clinical and laboratory findings that are a characteristic of this disease, may be masked on own physiological changes of pregnancy, making the startup of the evaluation often complex.*

*For the proper and timely diagnosis of DVT and PE, a combination of several elements is required, including: symptoms and signs, laboratory and imaging studies.*

*The use of anticoagulants in obstetric patients requires a controlled plan for the moment of labor and delivery. In everyday clinical practice, this is not always possible due to the inability to predict the time of onset of labor. For this reason, the recommendations relating to the analgesic and anesthetic management of labor are based on knowledge of the physiological, pharmacokinetic and pharmacodynamics changes of anticoagulant used, which is discussed at length in this review.*

*Key words: Pregnancy, venous thromboembolism, blood coagulation, haematological disorders, anticoagulant therapy.*

## INTRODUCCIÓN

El embarazo y el puerperio son factores de riesgo bien establecidos para el Tromboembolismo Venoso (TEV), que ocurre con una prevalencia de 1 en 1600 (1-6).

El TEV puede manifestarse durante el embarazo como Trombosis Venosa Profunda aislada de las extremidades inferiores (TVP) o como una Embolia Pulmonar (EP) (7,8). EP es la séptima causa de mortalidad materna, responsable del 20 a 30 por ciento de las muertes maternas (9,10).

## EPIDEMIOLOGÍA

El embarazo, en sí mismo, es un factor de riesgo para el desarrollo de TEV con una incidencia que es de 4 a 50 veces mayor en comparación con las mujeres no embarazadas. La mayoría de los estudios reportan una distribución equitativa de TEV en los distintos trimestres del embarazo (11-13). Sin embargo, dos grandes estudios retrospectivos reportan un predominio de eventos trombóticos en el primer trimestre (50% antes de las 15 semanas) y en el tercer trimestre (60%) (14,15).

En Estados Unidos, TEV se diagnostica 1 cada 500 a 2.000 embarazos. En un estudio de casos y controles retrospectivo de 395.335 mujeres

embarazadas a las 24 semanas de gestación, la incidencia de TEV fue de 85 por cada 100.000 embarazos (11). Un estudio de cohorte poblacional durante un período de 30 años detectó una incidencia global de TEV de 200 por 100.000 años-mujer. TVP es tres veces más frecuente que EP (4).

Tasas similares se observan en Europa (2,4). En un estudio retrospectivo de más de 72.000 partos, la incidencia de TVP fue de 0,71 por cada 1.000 partos (95% IC 0,5-0,9). La incidencia de EP fue de 0,15 por cada 1.000 partos (95% IC 0,06 - 0,24). En Gran Bretaña es la segunda causa más frecuente de mortalidad materna.

En Chile, la mortalidad materna se ha mantenido estable en los últimos 15 años, alrededor de 18 a 20 por cien mil nacidos vivos y en el decenio 2000-09, embolia fue la cuarta causa de muerte, responsable del 5% del total de ellas (16).

## Factores de riesgo

### • Durante el embarazo

- Embarazo múltiple
- Várices
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Infección del tracto urinario
- Diabetes
- Hospitalización por razones no obstétricas (> 3 días)
- Índice de Masa Corporal (IMC)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>
- Edad materna  $\geq 35$  años

### • Período del postparto

En comparación con el período anteparto, el TEV es dos a cinco veces más frecuente en este período. El riesgo es mayor en las primeras seis semanas postparto, luego disminuye a tasas similares a las de la población general (17).

Los factores que aumentan el riesgo de TEV en el período postparto son:

- Parto por cesárea
- Comorbilidades médicas (por ejemplo várices, enfermedad cardíaca, enfermedad inflamatoria intestinal)
- Índice de Masa Corporal (IMC)  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>
- Parto prematuro <36 semanas
- Hemorragia obstétrica
- Muerte fetal
- Edad materna  $\geq 35$  años
- Hipertensión arterial crónica
- Tabaco
- Eclampsia o preeclampsia

## Localización anatómica de la TVP

La mayoría de las trombosis venosas profundas de las extremidades inferiores durante el embarazo son preferentemente al lado izquierdo. Esta distribución se ha atribuido a un aumento del estasis venoso en la pierna izquierda en relación a la compresión de la vena ilíaca izquierda

por la arteria iliaca derecha, junto con la compresión de la vena cava inferior por el útero grávido.

### **Trombofilias**

El riesgo de TEV se magnifica en las embarazadas que han heredado alguna trombofilia (3,18,19).

Aunque colectivamente la prevalencia es de aproximadamente el 10% de la población caucásica, los datos sugieren que al menos el 50% de las mujeres con TVP durante el embarazo han adquirido o heredado una trombofilia (1).

Las trombofilias hereditarias incrementan el riesgo de trombosis materna y se ha planteado la hipótesis de que pueden causar trombosis en la interfase materno-placentaria que resulta finalmente en complicaciones placentarias, como aborto espontáneo, deterioro del crecimiento fetal, preeclampsia, desprendimiento prematuro de placenta normo-inserta y muerte fetal.

La revisión reciente de la literatura sugiere sin embargo, que el síndrome antifosfolípidos es la única trombofilia que puede asociarse a efectos adversos en el embarazo y las guías existentes recomiendan el uso de dosis bajas de aspirina y/o heparinas de bajo peso molecular (12) en estos casos.

La realización entonces, del estudio de trombofilias en mujeres con antecedentes de aborto recurrente, desprendimiento prematuro de placenta, restricción del crecimiento fetal y preeclampsia, no se recomienda debido a la falta de evidencia de una asociación causal y/o la falta de evidencia de que la administración de medicamentos anticoagulantes sean eficaces para mejorar el resultado perinatal.

Una revisión sistemática encontró que el uso de Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM) para prevenir la recurrencia de un aborto en pacientes con historia de abortos recurrentes, mostró una tendencia hacia el aumento de las tasas de nacidos vivos con el tratamiento (rango de nacidos vivos con HBPM 81-95%; y sin HBPM de 29-88%) (15). Sin embargo, la heterogeneidad estadística y clínica observada entre los estudios llevó a los autores a concluir que no había evidencia suficiente como para apoyar el uso rutinario de la HBPM en mujeres con trombofilia hereditaria y aborto.

Otros dos grandes ensayos randomizados encontraron que ni la aspirina ni la aspirina más heparina mejoraron la tasa de nacidos vivos de las mujeres con pérdida gestacional recurrente inexplicable antes de las 20 o 24 semanas de gestación (3,26). Algunas de estas mujeres (6% en un estudio y 13% en el otro) tenían una o más trombofilias hereditarias.

### **PATOGENIA**

El embarazo y el puerperio se caracterizan por la presencia de los tres componentes de la tríada de Virchow: estasis venoso, lesión endotelial e hipercoagulabilidad (2).

#### **• Estasia venosa**

La estasia venosa de las extremidades inferiores se produce durante el embarazo debido a dos factores: los cambios asociados con el embarazo en la capacitancia venosa y la compresión de las grandes venas por el útero grávido.

Aunque el volumen de sangre y el retorno venoso total están aumentados en el embarazo, la velocidad de flujo lineal en las venas de las extremidades inferiores se reduce debido a la dilatación inducida hormonalmente, lo que lleva a estasia e incompetencia valvular. Estos cambios tempranos son amplificados por la compresión de la vena cava inferior y de la vena iliaca por el útero grávido.

#### **• Daño endotelial**

El parto produce lesión vascular y cambios en la superficie útero-placentaria, lo que probablemente contribuye al aumento del riesgo de TEV en el postparto inmediato. La cesárea puede aumentar aún más las lesiones de la íntima vascular y amplificar este fenómeno.

#### **• Hipercoagulabilidad**

El embarazo es un estado de hipercoagulabilidad asociado con aumentos progresivos de varios factores de la coagulación, incluyendo los factores I, II, VII, VIII, IX y X, junto con una disminución de la proteína S (1,20). Un aumento progresivo de la resistencia a la proteína C activada se observa normalmente en el segundo y tercer trimestre. La actividad de los inhibidores fibrinolíticos PAI-1 y PAI-2 se incrementa durante el embarazo, aunque la actividad fibrinolítica total no se ve afectada (21).

La hipercoagulabilidad del embarazo tiene un sentido evolutivo ya que este estado protege a la mujer de las hemorragias de abortos y partos.

### **Presentación clínica**

Aproximadamente 80% de los eventos tromboembólicos durante el embarazo corresponde a trombosis venosas profundas y 20% a embolias pulmonares.

Los signos y síntomas sugestivos de trombosis venosa son dolor difuso e inflamación, que puede o no estar asociada con eritema, calor y dolor en la extremidad inferior. Los signos o síntomas de trombosis de la vena iliaca incluyen aumento de volumen de la pierna, zona baja del abdomen, glúteos o dolor lumbar.

### **DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico de Trombosis Venosa Profunda en el embarazo se realiza mediante la demostración de la ausencia de la capacidad compresiva de las venas proximales en la ecografía (trombosis venosa femoral) o alteración del flujo mediante Doppler de la vena iliaca (trombosis venosa iliaca).

- **Dímero-D**

El Dímero-D es un producto de degradación de la fibrina, que ha sido ampliamente estudiado para su uso en el diagnóstico de la TVP. En pacientes no embarazadas, el valor predictivo negativo del Dímero-D para descartar TVP es alto; sin embargo, en el embarazo, aunque el valor predictivo negativo sigue siendo alto, no es tan útil debido al aumento de sus niveles durante la gestación.

- **Imágenes**

Gran parte de los datos para apoyar los estudios de imagen para el diagnóstico de Trombosis Venosa Profunda en el embarazo se extrapolan a partir de grandes estudios en población no embarazada, que sugieren eficacia similar en el embarazo. El diagnóstico de TVP durante el embarazo se realiza demostrando una alteración en la compresibilidad de las venas proximales en la Ecografía de Compresión (CUS).

- **Compresión Ultrasonográfica:** En pacientes embarazadas, una pobre compresibilidad de una vena al ultrasonido es altamente sensible (95%) y específica (>95%) para el diagnóstico de trombosis venosa proximal sintomática (22). Cuando este examen resulta positivo se debe instaurar anticoagulación inmediata.

En los casos donde el estudio Doppler es negativo, la trombosis venosa pélvica puede sospecharse cuando la vena visualizada es compresible, pero hay ausencia de los cambios fisiológicos del flujo durante la respiración o con maniobra de Valsalva.

- **Venografía por Resonancia Nuclear Magnética:** Es una modalidad que puede detectar Trombosis Venosa Profunda en muslo y venas pélvicas con una sensibilidad cercana al 100% de la población no embarazada. Los datos son limitados en el embarazo.

- **Venografía por contraste ascendente:** La visualización de un defecto de llenado por medio del uso de medio de contraste ascendente se considera el estándar de oro para el diagnóstico de Trombosis Venosa Profunda de las extremidades inferiores en la población no embarazada (23). Los estudios que miden la sensibilidad y especificidad de la venografía por contraste en el embarazo son escasos. Además, la venografía expone al feto a radiación ionizante, el útero grávido supone dificultades técnicas para canular la vena femoral y disminuye la sensibilidad para el diagnóstico de trombosis iliofemoral debido al blindaje-abdominal pélvico.

### Algoritmo diagnóstico

El diagnóstico acertado de TVP en el embarazo y el puerperio requiere que los médicos tengan un alto índice de sospecha clínica, para así solicitar exámenes de laboratorio o imagenología que confirmen o descarten el diagnóstico (24).

El acrónimo de predicción clínica LEFT se desarrolló por el razonamiento de que la TVP en el embarazo es predominantemente unilateral e

izquierda. Un estudio transversal evaluó la utilidad de este acrónimo como predictor clínico de Trombosis Venosa Profunda sospechada por primera vez en 194 mujeres embarazadas (25). Tres variables objetivas fueron altamente predictivas de TVP:

- Síntomas clínicos en pierna izquierda (L para la izquierda)
- Diferencia del diámetro de la pantorrilla  $\geq 2$  cm (E para edema)
- Presentación clínica en el primer trimestre (Ft. de primer trimestre)

Al menos una de estas variables estuvo presente en todas las mujeres con TVP (8,8%). Entre las pacientes que se presentaron con ninguna, una, o dos a tres de estas variables, la TVP fue diagnosticada en 0, 16 y 58%, respectivamente. Este acrónimo como predictor clínico fue validado en una cohorte independiente de 157 embarazadas con sospecha de TVP. En esta población, mostró un excelente valor predictivo negativo (identificó al 100% de pacientes sin trombosis venosa).

- Cuando la sospecha clínica es alta, es preferible utilizar algún estudio de imágenes para confirmar el diagnóstico por medio del ultrasonido Doppler dirigido a las venas ilíacas, venografía por resonancia magnética o venografía por contraste ascendente, según sea necesario. Para estas pacientes, se sugiere anticoagulación empírica de entrada.

- Para pacientes en quienes la sospecha clínica es baja, es preferible utilizar la ecografía Doppler para descartar o confirmar el diagnóstico, sin anticoagulación empírica y con seguimiento clínico durante todo el embarazo.

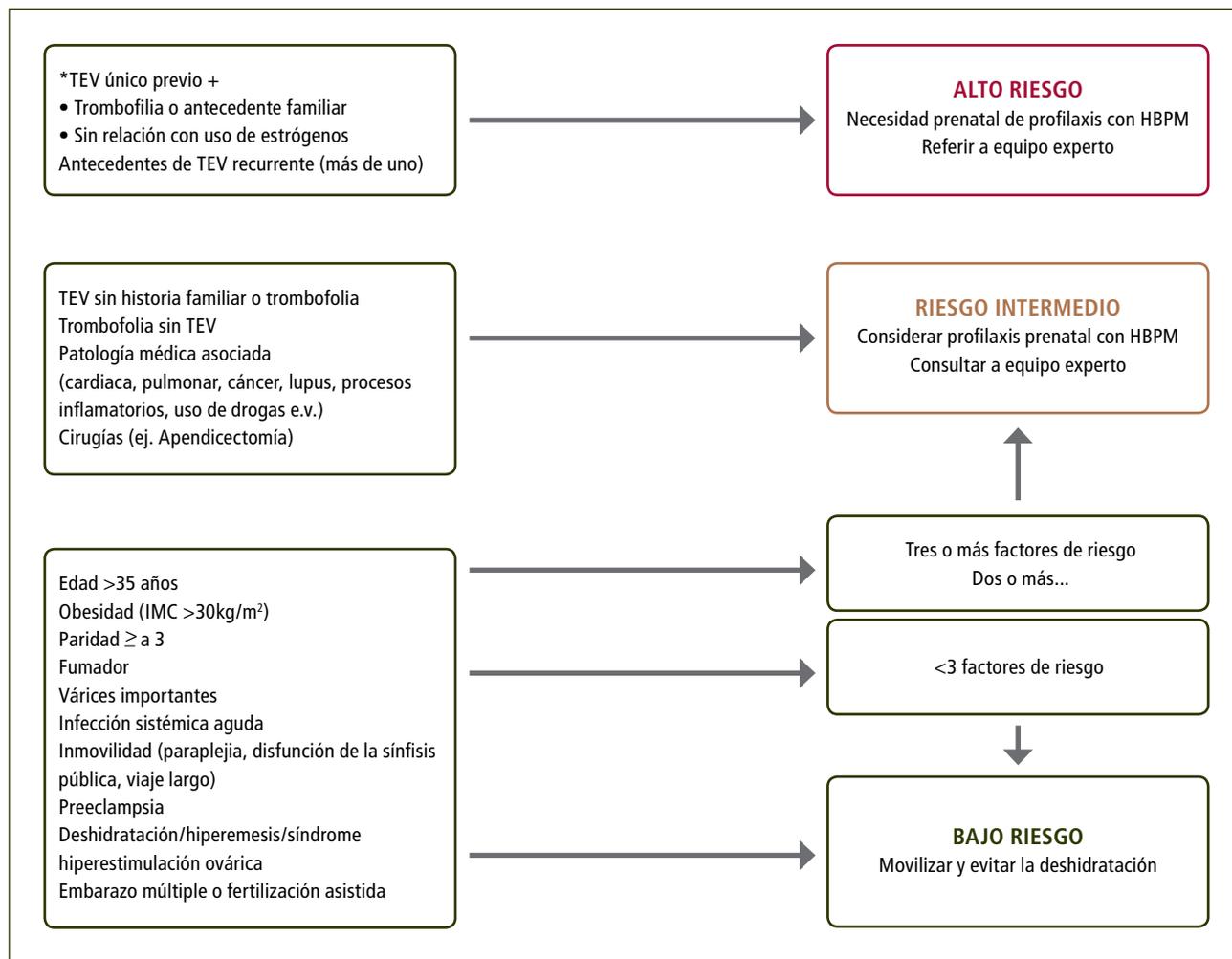
### PREVENCIÓN

La trombotoprofilaxis puede ser farmacológica (anticoagulación) o mecánica (dispositivos de compresión neumática intermitente o medias de compresión graduada). Previo a indicar trombotoprofilaxis es necesario realizar una evaluación de riesgo para determinar el manejo prenatal durante el parto o cesárea y postnatal. En las figuras 1 y 2 se muestran los algoritmos de manejo y toma de decisión según la evaluación de riesgo, que debe ser realizada por el médico obstetra tratante durante el control del embarazo.

Existen también tablas que determinan un puntaje de riesgo de TEV, las cuales permiten definir si se realizará trombotoprofilaxis, cuándo iniciarla y cuánto tiempo debe perdurar (tabla 1). En la evaluación de riesgo es importante identificar factores de riesgo de hemorragia y así tomar las precauciones (tabla 2).

Otro factor de riesgo que debe ser considerado y que determinará la probabilidad de sufrir un TEV durante el embarazo, el parto o en el puerperio, es el tipo de trombofilia (tabla 3).

Dentro de las trombofilias está el síndrome antifosfolípidos, donde existen criterios de laboratorio y clínicos para su diagnóstico, que se muestran en las tablas 4 y 5.

**FIGURA 1. EVALUACIÓN DE RIESGO DE TROMBOPROFILAXIS PRENATAL**

\* TEV: Tromboembolismo Venoso.

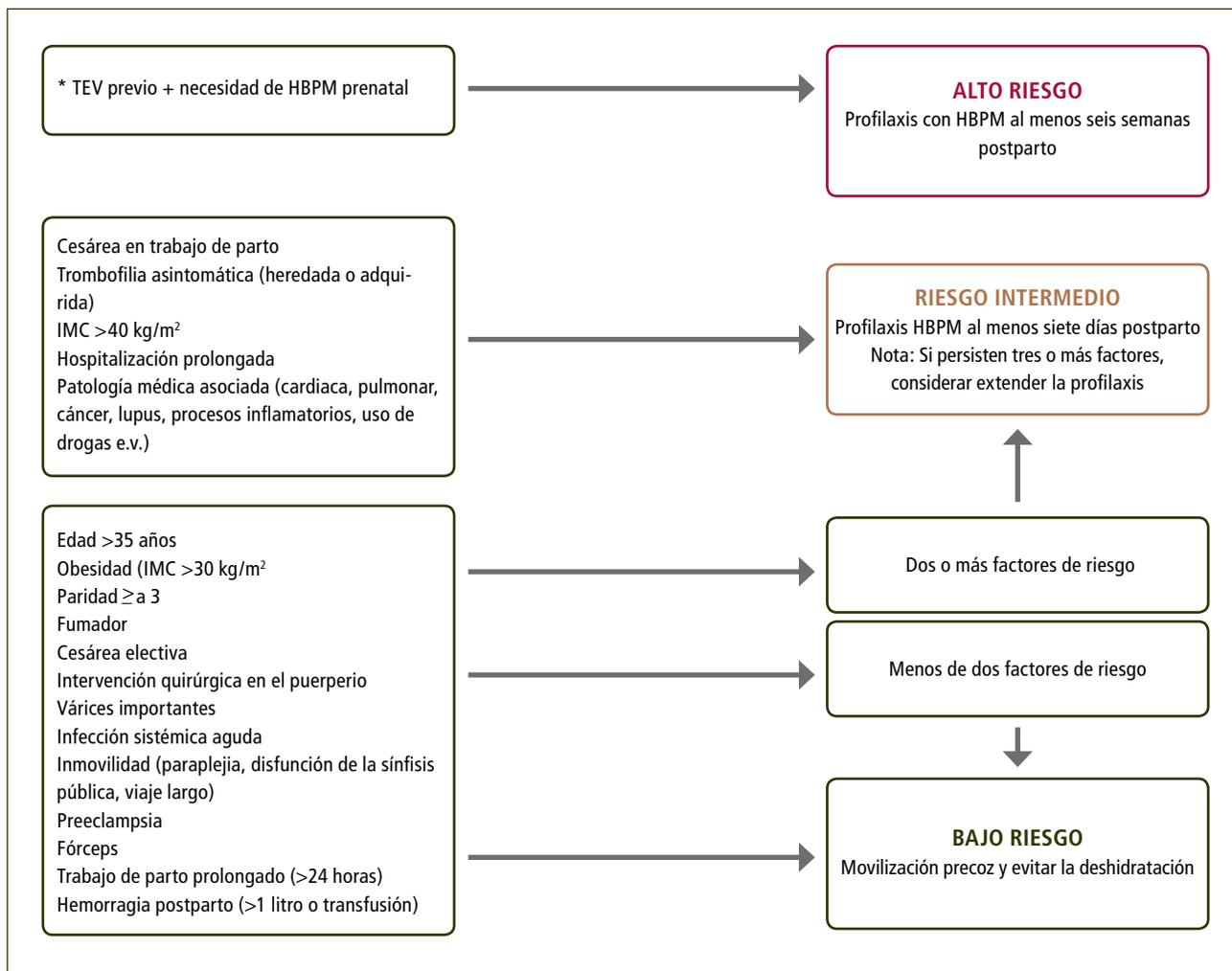
## INDICACIONES

### PACIENTES AMBULATORIAS:

#### Durante el embarazo

- Trombopprofilaxis farmacológica es administrada a una población seleccionada considerada de alto riesgo para desarrollar eventos tromboticos. Los criterios de selección para inicio de profilaxis farmacológica durante el embarazo, se encuentran en los consensos del *American College of Chest Physicians (ACCP)* de 2012 y del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) de 2013 (27,28).
- Pacientes con Trombosis Venosa Profunda durante el embarazo tienen un riesgo de recurrencia de alrededor del 5.6% (33).
- No se recomienda el uso rutinario de trombopprofilaxis farmacológica en pacientes en reposo prolongado, ya que varios análisis retrospectivos han mostrado que el riesgo de Trombosis Venosa Profunda en esos casos es menor al 1%, mientras que el riesgo de complicaciones potenciales es de al menos un 1% (29%).

- La profilaxis farmacológica puede ser considerada en pacientes con historia de un episodio de TVP idiopático, asociado con el embarazo o con el uso de estrógenos y en aquellos con un historial de múltiples TVP, independientemente de la causa. También es recomendada para las pacientes que tienen una trombofilia conocida y en aquellas con factores de riesgo persistentes y con antecedentes de TEV.
- La evidencia para apoyar la trombopprofilaxis farmacológica en las poblaciones indicadas es indirecta, en gran parte basadas en estudios epidemiológicos, pequeños estudios retrospectivos de trombopprofilaxis en poblaciones de alto riesgo y en la experiencia clínica (27,31).
- Aquellas mujeres en las que se identifica un factor de riesgo transitorio de TVP (por ejemplo traumatismo, inmovilidad o cirugía), la probabilidad de recurrencia se presume que es inferior. Por lo tanto, se prefiere la vigilancia clínica sobre la trombopprofilaxis farmacológica para los que no tienen factores de riesgo persistentes, a menos que hayan presentado múltiples cuadros de TVP.

**FIGURA 2. EVALUACIÓN DE RIESGO DE TROMBOPROFILAXIS POSTNATAL**

\* TEV: Tromboembolismo Venoso.

- Las mujeres que ya reciben tratamiento anticoagulante antes de embarazarse, deben ser reevaluadas al inicio de la gestación. Si se determina que la anticoagulación terapéutica es necesaria, las mujeres que están recibiendo anticoagulantes orales deben suspenderlo e iniciar esquema anticoagulante basado en heparina.
- En pacientes usuarias de válvulas cardíacas artificiales existe controversia en relación al uso de anticoagulación basada en heparina, ya que no existen estudios randomizados y las opiniones de expertos varían entre sí. Existen reportes de trombosis a pesar del uso de HBPM, lo que ha planteado dudas respecto a la eficacia de ellas en este grupo de pacientes, haciendo preferir la mantención de los anticoagulantes orales tipo warfarina (30).

#### Postparto

- La decisión de usar anticoagulación durante el período postparto es más fácil, debido a que el riesgo de TVP es mayor y los posibles efectos adversos

más graves de la anticoagulación, incluyendo hemorragia placentaria, hematoma espinal y hemorragia fetal, ya no son una consideración. En el postparto, el riesgo de eventos trombóticos, especialmente la embolia pulmonar, es de dos a cinco veces más frecuente en esta etapa, persistiendo este riesgo más allá de las seis semanas postparto (1,32).

#### PACIENTES HOSPITALIZADAS:

##### Durante el embarazo

- Las embarazadas consideradas de riesgo moderado y alto para TVP durante la hospitalización son aquellas ingresadas por razones médicas quirúrgicas (neumonía, sepsis, lesión ortopédica); las pacientes en reposo en cama prolongado (>3 días) y las que tienen otros factores de riesgo (obesidad, edad materna, enfermedad crítica, neoplasia, hiperestimulación ovárica, multiparidad, entre otras).
- El riesgo de sangrado en pacientes usuarias de profilaxis

**TABLA 1. RIESGO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO (TEV)**

FACTORES DE RIESGO PRE EXISTENTES	PUNTAJE
TEV previo recurrente	3
TEV previo (sin factores de riesgo con estrógenos)	3
TEV previo con factores de riesgo	2
Historia familiar de TVE	1
Trombofilia conocida	2
Patología médica asociada	2
Edad (>35 años)	1
Obesidad	½ (1 p, imc >30 Kg/m <sup>2</sup> ; 2 p, imc >40)
Paridad ≥3	1
Fumador	1
Várices	1
Factores de riesgo obstétricos	
Preelampsia	1
Deshidratación/hiperemesis/ovarios hiperestimulados	1
Embarazo múltiple o ART	1
Cesárea en trabajo de parto	2
Cesárea electiva	1
Fórceps	1
Trabajo de parto prolongado (>24 horas)	1
Hemorragia postparto (>1 litro o transfusión)	1
Infección sistémica actual	1
Inmovilidad	1
Intervención quirúrgica en el embarazo o <6 semanas postparto	1
<b>TOTAL</b>	

Tromboprofilaxis con HBPM

- ≥3 antenatal y ambulatorio
- ≥2 antenatal y hospitalizada o postparto hasta 6 semanas

**TABLA 2. RIESGO DE HEMORRAGIA**

Hemofilia o enfermedades semejantes (ej. <i>Von Willebrand</i> )
Hemorragia ante o postparto
Mujer considerada con alto riesgo de hemorragia mayor (ej. placenta previa)
Trombocitopenia (recuento de plaquetas <75x10 <sup>9</sup> )
Accidente vascular 4 semanas antes (hemorrágico o isquémico)
Enfermedad renal grave (filtración glomerular <30 ml/min)
Enfermedad hepática grave
Hipertensión descompensada (PA sistólica >200 mmHg o PA diastólica >120 mmHg)

farmacológica aumen en pacientes con riesgo de sangrado, sea por causas ajenas al embarazo como por parto inminente vía vaginal o cesárea, o causas relacionadas con la gestación (desprendimiento prematuro de placenta normoinserta, placenta previa, hematoma subcorial).

- El método óptimo de tromboprofilaxis en embarazadas hospitalizadas no se conoce. Las opciones incluyen la deambulaci3n precoz, métodos mecánicos y/o agentes farmacológicos.
- Las medias de compresi3n graduada y los dispositivos de compresi3n intermitente han mostrado disminuir la incidencia de eventos tromboemb3licos en poblaci3n quirúrgica en al menos 50%.
- Evidencia a favor del uso de tromboprofilaxis en embarazadas hospitalizadas proviene del conocido aumento del riesgo de Tromboembolismo Venoso durante el embarazo, así como del riesgo establecido de TVP durante la hospitalizaci3n para pacientes no embarazadas. El riesgo de TVP en embarazadas hospitalizadas sin trabajo de parto fue evaluado en una cohorte de más de 200.000 mujeres de 15 a 44 años que tenían uno o más embarazos entre 1997 y 2010 (33). El riesgo de TVP fue 18 veces mayor durante la hospitalizaci3n (tasa absoluta de 1752 por 100,00 años-persona) y seis veces mayor durante los 28 días después del alta (676 por 100,00 personas-año) en comparaci3n con pacientes no hospitalizadas. Las tasas más altas se observaron en las embarazadas con IMC>30 kg/m<sup>2</sup>, edad materna >35 años, tercer trimestre y una estancia hospitalaria mayor de tres días. Este estudio sugiere que el riesgo de TEV en mujeres embarazadas hospitalizadas es similar al de pacientes hospitalizados de alto riesgo en la poblaci3n general en los que la tromboprofilaxis se prescribe con frecuencia.

#### Cesárea

- La cesárea (CS) se asocia con un mayor riesgo de TVP, especialmente cuando se realiza de forma no electiva. A pesar de un aumento en el riesgo relativo, se cree que el aumento absoluto en la incidencia de TVP

**TABLA 3. RIESGO DE TEV CON DIFERENTES TROMBOFILIAS**

	PREVALENCIA EN POBLACIÓN GENERAL (%)	RIESGO DE TEV POR EMBARAZO (SIN HISTORIA) (%)	RIESGO DE TEV POR EMBARAZO (ANTECEDENTE TEV PREVIO) (%)	PORCENTAJE DEL TOTAL DE TEV
Factor V Leiden heterocigoto	1-15	0.5-1.2	10	40
Factor V Leiden homocigoto	<1	4	17	2
Protrombina gen heterocigoto	2-5	<0.5	>10	17
Protrombina gen homocigoto	<1	2-4	>17	0.5
Factor V Leiden/protrombina doble heterocigoto	0.01	4-5	>20	1-3
Actividad Antitrombina III (<60%)	0.02	3-7	40	1
Actividad Proteína C (<50%)	0.2-0.4	0.1-0.8	4-17	14
Antígeno Proteína S libre (<55%)	0.03-0.13	0.1	0-22	3

TEV: Tromboembolismo Venoso.

Practice Bulletin. *Inherited thrombophilias in Pregnancy* ObstGynec. 122(3) September 2013 p.707.

**TABLA 4. CRITERIOS DE LABORATORIO PARA DIAGNÓSTICO SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDOS**

1. Lupus anticoagulante presente en plasma, en dos o más ocasiones al menos 12 semanas aparte. Se interpreta como presente o ausente. Idealmente realizar antes que el paciente esté anticoagulado, o
2. Anticuerpos anticardiolipina de inmunoglobulina G (IgG) y/o inmunoglobulina M en suero o plasma, presentes en títulos medios o altos (mayor de 40 GPL or MPL, o mayor que percentil 99th) en dos o más ocasiones, al menos 12 semanas aparte, o
3. Anti  $\beta 2$ -glycoproteína de inmunoglobulina G (IgG) y/o inmunoglobulina M en suero o plasma (títulos mayores del percentil 99th para población normal definida por el laboratorio que realiza la prueba), presente en dos o más ocasiones, al menos 12 semanas aparte.

Modificado de Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. *International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS)*. *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306. [PubMed][Full Text]

**TABLA 5. CRITERIOS CLÍNICOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDOS**

1. Trombosis vascular  
Uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa, o de pequeños vasos, en cualquier tejido u órgano, o
2. Morbilidad del embarazo
  - a) Una o más muertes inexplicables de un feto morfológicamente normal de 10 semanas o más de embarazo, con morfología fetal normal documentada por ultrasonido o por examen directo del feto, o
  - b) Uno o más partos prematuros de recién nacido morfológicamente normal antes de las 34 semanas de gestación por eclampsia o preeclampsia severa, o manifestaciones compatibles con insuficiencia placentaria, o
  - c) Tres o más pérdidas reproductivas espontáneas consecutivas antes de las 10 semanas de embarazo, excluidas anomalías maternas anatómicas u hormonales y causas cromosómicas paternas y maternas.

Modificado de Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. *International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS)*. *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306 [PubMed] [Full Text]

es bajo. Los datos observacionales sugieren que el riesgo de eventos clínicamente importantes es similar al observado en pacientes quirúrgicos de bajo riesgo para los que no se recomienda tromboprofilaxis de rutina, sino sólo la deambulación precoz.

### Profilaxis farmacológica

La heparina se utiliza en la mayoría de las mujeres embarazadas, ya que no atraviesa la placenta y por lo tanto, no anticoagula al feto. Las Heparinas de Bajo Peso Molecular (HBPM) en general son las de primera elección. Se prefiere la Heparina No Fraccionada por sobre la HBPM en pacientes con insuficiencia renal grave (*clearance* de creatinina <30ml/min), ya que el metabolismo de la HBPM es exclusivamente renal, mientras que el metabolismo de la Heparina No Fraccionada es renal y hepático.

Las heparinas pueden administrarse durante el embarazo en diferentes dosis, dependiendo del riesgo de tromboembolismo y el grado deseado de anticoagulación. En general, se aplica lo siguiente:

- **Profilaxis con heparinas de bajo peso molecular:**

La heparina de BPM se utiliza en dosis fija (por ejemplo, dalteparina 5.000 unidades por vía subcutánea cada 24 horas; enoxaparina 40 mg por vía subcutánea cada 24 horas) con ajuste para condiciones extremas de peso corporal.

Debido a las aprensiones de que la heparina de BPM en dosis profiláctica pudiese no prevenir adecuadamente los eventos tromboembólicos en mujeres con alto riesgo, a menudo se aumenta la dosis al progresar el embarazo, llegando a una dosis máxima de enoxaparina de 1 mg/kg una vez al día ("dosis intermedia"). Este aumento de la dosis se basa en resultados de estudios farmacocinéticos que sugieren un mayor requerimiento en la

mayoría de las mujeres después de las 20 semanas de gestación. La dosis intermedia proporciona una dosis superior a los regímenes profilácticos estándar de heparina de BPM, pero con sólo una inyección diaria, que es mejor tolerada que dos inyecciones al día. No es necesario supervisar las dosis de heparina de BPM en esquemas tanto profiláctico como intermedio.

- **Profilaxis con Heparina No Fraccionada**

La Heparina No Fraccionada es administrada por vía subcutánea cada 12 horas, con dosis crecientes a medida que el embarazo progresa, desde 5.000 hasta 7.500 unidades en el primer trimestre; 7.500 a 10.000 unidades en el segundo trimestre y 10.000 unidades en el tercer trimestre (reducir si el tiempo de Tromboplastina Parcial Activada [TTPA] es elevado) (33). Algunos médicos usan 5.000 unidades por vía subcutánea cada 12 horas durante todo el embarazo, pero los estudios han sugerido que esta dosis es probablemente insuficiente en algunas pacientes sobre la base de los niveles de heparina en el plasma. El monitoreo de la dosis profiláctica de Heparina No Fraccionada generalmente no es necesario. En la tabla 6 se muestran las dosis de tromboprofilaxis para HBPM prenatal.

- **Profilaxis con medidas mecánicas**

La eficacia de la tromboprofilaxis mecánica (medias elásticas de compresión y dispositivos de compresión neumática) durante el embarazo o puerperio es desconocida, por no existir estudios adecuados que evalúen la eficacia de estas medidas por sí solas.

### Duración de la profilaxis

La tromboprofilaxis farmacológica debe ser recomendada durante todo el embarazo en pacientes seleccionadas mediante los criterios antes mencionados.

**TABLA 6. DOSIS DE TROMBOPROFILAXIS PARA HBPM ANTENATAL**

PESO (KG)	ENOXAPARINA	DALTEPARINA	TINZAPARINA (75U/KG/DÍA)
<50	20 mg diario	2500 unid diarias	3500 unid diarias
50-90	40 mg diario	5000 unid diarias	4500 unid diarias
91-130	60 mg diario*	7500 unid diarias *	7000 unid diarias*
131-170	80 mg diario*	10000 unid diarias *	9000 unid diarias*
>170	0.6 mg/kg/día*	75 unid/kg/día*	75 u/kg/día*
Dosis profiláctica alta (intermedia) para mujeres entre 50-90 kg	40 mg c/12 hrs	5000 unid c/12 hrs	4500 unid c/12 hrs
Dosis tratamiento	1 mg/kg/12 horas pre natal; 1.5 mg/kg/día postnatal	100 u/kg/hora o 200 u/kg/día postnatal	175 u/kg/día Pre y Post natal

\*Puede administrarse en dos dosis.

La duración óptima de la tromboprofilaxis en el período postparto es desconocida. Sobre la base de la experiencia clínica y el riesgo estimado, las guías de 2012 de la ACCP (*Clinical Practice Guidelines*) sugieren al menos su uso por las primeras seis semanas y una duración mayor en las pacientes en quienes los factores de riesgo de eventos tromboembólicos persisten en el tiempo (27).

Cuando se administra la tromboprofilaxis durante la hospitalización (por ejemplo, enfermedad aguda o cesárea), ésta debe continuar hasta que la paciente es dada de alta, siempre y cuando no exista indicación de tromboprofilaxis en la paciente ambulatoria.

### TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE DURANTE EMBARAZO Y PARTO

- Cuando hay una alta sospecha clínica de TEP, la terapia anticoagulante empírica está indicada antes de la evaluación diagnóstica basada en imágenes. La terapia anticoagulante se suspende si se excluye TEV.
- Cuando hay baja o moderada sospecha clínica de TEP, la terapia anticoagulante empírica antes de la evaluación por imágenes se determina caso a caso.
- Para aquellas pacientes en quienes se sospecha TEP, pero la terapia anticoagulante está contraindicada, la evaluación diagnóstica debe ser acelerada. Terapia de anticoagulación no farmacológica (por ejemplo, filtro de vena cava inferior) se indica si se confirma una TVP.
- Cuando hay sospecha de TVP (sin evidencia clínica o sospecha de TEP agudo), la terapia anticoagulante es indicada cuando la TVP es confirmada por medio de estudio imagenológico, siempre que este estudio pueda realizarse en el momento oportuno.

#### Elección del anticoagulante:

La elección del anticoagulante durante el embarazo debe tener en cuenta las condiciones maternas periparto (inicio imprevisto de trabajo de parto, uso de anestesia regional y seguridad del feto).

La heparina es utilizada en la mayoría de las mujeres embarazadas, ya que no atraviesa la placenta y no tiene entonces efectos fetales. Dentro de los distintos grupos de heparina, se recomiendan las de Bajo Peso Molecular (BPM) por sobre la Heparina No Fraccionada ya que son de fácil administración, eficacia demostrada, eficacia anticoagulante más predecible que las fraccionadas y no requiere control de laboratorio (34,35). La Heparina No Fraccionada es una alternativa razonable a la heparina de BPM cuando el costo o la necesidad de una rápida reversión del efecto anticoagulante (parto inminente o perioperatorio) es importante.

Las pacientes con insuficiencia renal tienen riesgos adicionales asociados con el reducido metabolismo renal de los anticoagulantes. Se prefiere Heparina No Fraccionada sobre heparina de BPM en pacientes con insuficiencia renal (*clearance* de creatinina <30 ml/min) debido a que el metabolismo de Heparina de Bajo Peso Molecular es exclusivamente renal, mientras que el metabolismo de la Heparina No Fraccionada es renal y hepática.

No existe mucha información acerca de los efectos fetales de danaparoinde, fondaparinux y argatroban, pero la evidencia disponible sugiere que son opciones razonables para las mujeres embarazadas que requieren anticoagulación y no pueden usar heparinas.

En la tabla 7 se muestra el uso de la heparina durante el embarazo, el tipo y las dosis correspondientes, estratificadas según el objetivo de la terapia anticoagulante. En la tabla 8 una comparación de los nuevos anticoagulantes.

#### Anticoagulantes que deben evitarse en la mujer embarazada

La warfarina debe ser evitada en la mujer embarazada, excepto en las que se consideran de muy alto riesgo (por ejemplo, usuaria de una válvula cardíaca mecánica). Warfarina y otros antagonistas de la vitamina K cruzan libremente la placenta y son teratogénicos, especialmente cuando es administrada entre las 6 y 12 semanas de gestación. Estos agentes también pueden causar sangrado del feto en cualquier etapa del embarazo.

La warfarina también se ha asociado a un aumento de la tasa de abortos espontáneos en el primer trimestre, aunque la incidencia es desconocida y no está claro si el aumento de la tasa de abortos espontáneos es debido al uso de warfarina o a las condiciones subyacentes por las cuales se administró ese anticoagulante. La warfarina se ha utilizado durante el segundo trimestre del embarazo, cuando la organogénesis se ha completado pero el riesgo de hemorragia fetal es un problema comparado con otros agentes.

Los inhibidores orales de la trombina (dabigatran) y del factor Xa (rivaroxaban, apixaban y edoxaban) no se han utilizado en el embarazo porque no existe información respecto a su eficacia y seguridad en ese contexto.

#### Heparina de Bajo Peso Molecular (BPM)

Se prefiere el uso de la HBPM subcutánea sobre las otras heparinas en la mayoría de pacientes ya que es de fácil administración, parece ser más eficaz y posee un mejor perfil de seguridad. Estas afirmaciones se han extrapolado de ensayos clínicos en pacientes no embarazadas. En un metaanálisis de 22 ensayos aleatorios (8.867 pacientes), la HBPM redujo la mortalidad (OR 0,76, IC del 95%: 0,62 a 0,92) y trombosis recurrente (OR 0,68, IC del 95%: 0,55 a 0,84) (36). Además disminuyó la probabilidad de causar hemorragia grave (OR 0,5, IC del 95%: 0,39 a 0,83).

Una revisión sistemática (64 estudios, 2.777 embarazos) sobre el uso de la heparina de BPM para la prevención o el tratamiento de la TVP en el embarazo, concluyó que la heparina de BPM fue la más segura y efectiva (37). Las tasas de trombosis venosa y arterial fueron de 0,8 y 0,5% respectivamente; las tasas de sangrado significativo de sólo un 2%; reacciones cutáneas de un 1,8%; y las fracturas osteoporóticas de sólo un 0,04%. No hubo muertes maternas y ningún caso de trombocitopenia inducida por heparina.

**TABLA 7. USO DE HEPARINAS DURANTE EL EMBARAZO**

TIPO DE ANTICOAGULACIÓN	DOSIS
<b>Profiláctica HBPM*</b>	Enoxaparina, 40 mg SC diaria Dalteparina, 5000 unidades SC diaria Tinzaparina, 4500 unidades SC diaria
<b>Terapéutica HBPM†</b>	Enoxaparina, 1 mg/kg c/12 horas Dalteparina, 200 unidades/kg diaria Tinzaparina, 175 unidades/kg diaria Dalteparina, 100 unidades/kg cada 12 horas
<b>Mini dosis profiláctica UFH</b>	UFH, 5000 unidades SC cada 12 horas
<b>UFH Profiláctica</b>	UFH, 5000-10000 unidades SC cada 12 horas UFH, 5000-7500 unidades SC cada 12 horas en el primer trimestre UFH, 7500-10000 unidades SC cada 12 horas en el segundo trimestre UFH, 10000 unidades SC cada 12 horas en el tercer trimestre, a menos que TTPa esté elevado
<b>UFH† Terapéutica</b>	UFH, 10000 unidades o más SC cada 12 horas in dosis ajustadas para lograr TTPa en rango terapéutico (1.5-2.5) 6 horas después de la inyección
<b>Anticoagulación postparto</b>	Profilaxis con HBPM/UFH por 4-6 semanas o antagonistas de vitamina K por 4-6 semanas para lograr INR de 2.3-3.0, con terapia inicial con UFH o HBPM superpuestas hasta tener INR de 2.0 o más por 2 días
<b>Vigilancia</b>	Vigilancia clínica e investigación objetiva de mujeres con síntomas sospechosos de TVP o TEP

TTPa: Tiempo Tromboplastina Parcial Activado; INR: International Normalized Ratio; HBPM: Heparina Bajo Peso Molecular; SC: Subcutáneo; UFH: Unfractionated Heparin.

\*Pueden requerirse modificaciones de dosis en pesos extremos.

†Pueden requerirse modificaciones de dosis según peso.

**TABLA 8. TABLA COMPARATIVA DE NUEVOS ANTICOAGULANTES**

FÁRMACO	MECANISMO ACCIÓN	DOSIS PROFILAXIS	DOSIS TRATAMIENTO	VIDA MEDIA	APROBACIÓN BASADA EN EVIDENCIA
<b>Warfarina</b>	Inh. Epóxido Vitamina K reductasa	Según INR	Según INR	35-45 horas	Profilaxis y tratamiento ETE
<b>Acenocumarol</b>	Inh. Epóxido Vitamina K reductasa	Según INR	Según INR	8-24 horas	Profilaxis y tratamiento ETE
<b>Dabigatran</b>	Inh. IIa	150-220 mg QD	110 mg o 150 mg BID	12-17 horas	Profilaxis ETE Tratamiento ETE en FA
<b>Rivaroxaban</b>	Inh. Xa	10 mg QD	20 mg QD (15 mg QD En caso de insuficiencia renal)	5-9 horas	Profilaxis ETE post Cirugía rodilla/cadera

### Heparina No Fraccionada (HNF)

La Heparina No Fraccionada es una alternativa aceptable y menos costosa que la heparina de BPM. Puede ser más apropiada que la heparina de BPM durante las etapas del embarazo en donde se requiere un rápido control de la anticoagulación como por ejemplo, cercano al momento del parto o si la paciente requiere cirugía.

La Heparina No Fraccionada no atraviesa la placenta y la evidencia disponible no ha indicado ningún efecto perjudicial sobre el feto (38).

### Dosis

Las dosis recomendadas según el tipo de heparina que se utilice y según el objetivo planteado (profilaxis o terapéutico), son indicadas en las tablas 9 y 10.

**TABLA 9. ESQUEMA DE TRATAMIENTO CON HEPARINA NO FRACCIONADA**

DOSIS INICIAL	80 U/KG EN BOLO, SEGUIR INFUSIÓN A 18 U/KG/HORA
PTT <35 seg (<1.2 control)	80 U/kg en bolo, aumentar infusión a 4 U/kg/hora
PTT 35-45 seg (1.2-1.5 control)	80 U/kg en bolo, aumentar infusión a 2 U/kg/hora
PTT 46-70 seg (1.5-2.3 control)	Dosis igual
PTT 71-90 seg (2.3-3.0 control)	Disminuir infusión en 2 U/kg/hora
PTT >90 seg (>3.0 control)	Suspender 1 hora, reiniciar disminuyendo 3 U/kg/hora

**TABLA 10. ESQUEMA CON HEPARINA BAJO PESO MOLECULAR**

PROFILAXIS	DOSIS
Enoxaparina	40 mg SC cada día
Deltaparina	5000 UD SC cada día
TRATAMIENTO	
Enoxaparina	1 mg/Kg cada 12 horas
Deltaparina	100 U/Kg cada 12 horas

### Filtro de Vena Cava Inferior

Los filtros de Vena Cava Inferior (VCI) han sido utilizados durante el embarazo. Las indicaciones para la inserción de un filtro de VCI son los mismos en las pacientes embarazadas y no embarazadas:

- Contraindicación de anticoagulación convencional, como por ejemplo durante un sangrado activo, después de una cirugía reciente, o después de un accidente cerebrovascular hemorrágico.
- Anticoagulación convencional ineficaz, como en pacientes que desarrollen nuevos episodios de TVP a pesar de estar anticoagulados.
- Complicación de la anticoagulación (por ejemplo, sangrado significativo), que prohíbe la continuación de la terapia anticoagulante.
- Lecho vascular pulmonar comprometido significativamente (embolia pulmonar masiva, hipertensión pulmonar tromboembólica crónica) y con escasas probabilidades de tolerar otro evento trombótico.
- Alergia a heparina

### Manejo de las complicaciones asociadas al uso de heparina Tratamiento del sangrado por heparina

El sulfato de protamina se puede utilizar para revertir rápidamente los efectos de la Heparina No Fraccionada en pacientes con hemorragia grave relacionadas al embarazo; pacientes con riesgo de hemorragia grave secundario a un parto vaginal o cesárea de urgencia, o pacientes con riesgo de hemorragia grave debido a complicaciones ante-parto (desprendimiento de placenta, placenta previa sintomática, hematoma subcorial expansivo). Pequeñas dosis repetidas de protamina pueden ser necesarias debido a la absorción continua de heparina a partir del tejido subcutáneo.

La HBPM no puede ser completamente revertida por protamina pero la protamina puede reducir la cuantía de la hemorragia y se debe utilizar si la hemorragia es grave.

### Trombocitopenia Inducida por Heparina

La Trombocitopenia Inducida por Heparina (TIE) es una reacción adversa a la heparina en el que un anticuerpo plaquetario es inducido por el fármaco. Puede ocurrir en cualquier paciente que reciba heparina sin importar la dosis; sin embargo, la incidencia en las mujeres embarazadas es muy baja. Esto fue mostrado en un metaanálisis de 2777 embarazos en los que se administró heparina de BPM; no hubo casos de TIE (35).

### Pérdida ósea

El uso prolongado de Heparina No Fraccionada (más de dos semanas) se asocia con una disminución en la Densidad Mineral Ósea (DMO). Las mujeres que utilizan Heparina No Fraccionada durante más de un par de semanas deben tener una ingesta adecuada de calcio y vitamina D.

No está claro si la pérdida de la densidad ósea pueda reducirse o evitarse mediante el uso de heparina de BPM en lugar de Heparina No Fraccionada.

### Trabajo de parto y parto

La mayoría de los obstetras prefiere que la HBPM sea sustituida por la Heparina No Fraccionada a las 36-37 semanas de gestación, o

antes en caso de riesgo de parto prematuro. Al cambiar a Heparina No Fraccionada aumenta la probabilidad de que al momento del parto pueda recibir anestesia regional además de disminuir el riesgo de hemorragia severa asociada al parto. La Heparina No Fraccionada subcutánea es suspendida al momento de iniciar el trabajo de parto espontáneo, o 24 horas antes de la inducción planificada del trabajo de parto o cesárea (36,37). No se debe administrar agentes para revertir los efectos anticoagulantes (protamina en pacientes con Heparina No Fraccionada) a menos que exista un sangrado excesivo o inesperado debido al anticoagulante.

Las mujeres que están anticoaguladas con heparina hasta el inicio del trabajo de parto en general no tienen una mayor pérdida de sangre que las mujeres no anticoaguladas. Sin embargo, el parto por cesárea en pacientes con heparina puede estar acompañado de pérdidas de sangre aumentadas en relación a las mujeres sin anticoagulante (38).

Si ocurre trabajo de parto en una paciente que está recibiendo warfarina, debe considerarse la práctica de una operación cesárea y la administración de vitamina K y de plasma fresco congelado al recién nacido.

**Anestesia regional**

Un catéter espinal no se puede insertar si una paciente está anticoagulada, debido al riesgo de hematoma. La administración de anestesia espinal o epidural es generalmente después de que haya transcurrido el tiempo suficiente para que el efecto anticoagulante sea revertido:

- Heparina de BPM en dosis profiláctica: Después de por lo menos 12 horas de la última dosis.

- Heparina BPM en dosis intermedias o terapéuticas: Después de por lo menos 24 horas desde la última dosis.
- Heparina No Fraccionada en dosis profiláctica y terapéutica: Una vez que el tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (TTPa) se ha normalizado luego de la última dosis (ese tiempo depende de la dosis ocupada, que habitualmente es dentro de 6 horas para dosis profilácticas y 12 horas para dosis terapéuticas).

La anticoagulación puede reanudarse cuatro horas después del retiro del catéter.

**Período postparto y puerperio**

La profilaxis con Heparina No Fraccionada o heparina de BPM debe ser reiniciada 6 a 12 horas después del parto vaginal y 12 a 24 horas después de un parto por cesárea. Si se elige la anticoagulación oral para continuar la profilaxis de trombosis en el puerperio, la warfarina puede iniciarse inmediatamente después del parto.

**Duración de la terapia**

La duración óptima de la anticoagulación es desconocida y debe ser individualizada caso a caso. Sin embargo, si uno extrapola datos de la población general, así como la experiencia clínica, la duración total de la terapia anticoagulante (período prenatal más el período de postparto) debe ser por lo menos de tres a seis meses para las mujeres que hayan tenido factores de riesgo transitorios de trombosis (por ejemplo, el embarazo o cesárea). La terapia anticoagulante generalmente se prolonga durante al menos seis semanas después del parto (17).

Para finalizar se presenta en la tabla 11 las guías para tromboprofilaxis en mujeres con TEV previo y/o trombofilia.

TABLA 11. GUÍAS PARA TROMBOPROFILAXIS EN MUJERES CON TEV PREVIO Y/O TROMBOFILIA		
RIESGO	HISTORIA	PROFILAXIS
Muy alto	TEV previo con tratamiento prolongado con warfarina Déficit antitrombina Síndrome antifosfolípidos con TEV previo	Dosis altas de HBPM antenatal y al menos seis semanas postparto HBPM/warfarina Manejo conjunto con expertos en hemostasia
Alto	TEV previo recurrente o no provocado TEV previo asociado a estrógenos (ACO o embarazo) TEV previo + trombofilia TEV previo + historia familiar de TEV Trombofilia asintomática (defectos combinados, homocigoto FVL)	HBPM profiláctica antenatal seis semanas postparto
Intermedio	TEV único previo asociado con factores de riesgo transitorios no presentes en la actualidad sin trombofilia, historia familiar u otros factores de riesgo Trombofilia asintomática (excepto déficit antitrombina, defectos combinados, homocigoto FVL)	Considerar HBPM antenatal (no rutinariamente) HBPM profiláctica seis semanas postparto  Recomendar siete días (o seis semanas si existe historia familiar u otros factores de riesgo) de HBPM postnatal profiláctica

FVL: Factor V Leiden; HBPM: Heparina Bajo Peso Molecular.

## SÍNTESIS

La enfermedad tromboembólica es relativamente frecuente en la población obstétrica, con una significativa morbimortalidad tanto materna como perinatal, por lo que el objetivo fundamental está en identificar a las pacientes de riesgo e indicar tromboprofilaxis durante el embarazo y puerperio, siendo este último el momento de mayor riesgo de ocurrencia. A pesar del mayor riesgo de trombosis en el embarazo, los anticoagulantes no se indican rutinariamente, ya que generalmente los riesgos superan sus ventajas. La excepción a esto, son las mujeres que tienen indicación de anticoagulación de por vida y/o mujeres con historia de trombosis o de trombofilia. En estas últimas, la literatura sugiere que los anticoagulantes, además de disminuir el riesgo de trombosis, podrían reducir el riesgo de un mal resultado obstétrico.

De ocurrir el evento tromboembólico, tanto la sospecha como el diagnóstico precoz basado en elementos clínicos, de laboratorio e imagenológico, es de suma relevancia ya que esto unido a la

anticoagulación terapéutica son los pilares esenciales para disminuir la morbimortalidad materna.

Ensayos controlados randomizados analizados por *Cochrane* que comparan diferentes combinaciones de warfarina, Heparina No Fraccionada, Heparina de Bajo Peso Molecular y placebo en embarazadas, no han evidenciado la superioridad de un esquema en particular para el tratamiento de la Trombosis Venosa Profunda durante el embarazo, por lo que se necesitan estudios adicionales.

En resumen, el Tromboembolismo Venoso es una de las posibles emergencias obstétricas con las que puede tener que enfrentarse un ginecólogo-obstetra y por lo tanto, resulta esencial el conocimiento de la fisiología, fisiopatología de la hemostasia y de la trombosis en el embarazo. Ello permitirá detectar a las pacientes de mayor riesgo y realizar un diagnóstico temprano, así como un apropiado tratamiento, esencial para reducir la morbilidad y mortalidad tanto materna como perinatal.

Las tablas y figuras fueron extraídas y modificadas a partir de las que aparecen en las siguientes referencias:

- 1) Berkovits, Alejandro et al Nuevos anticoagulantes orales. Rev Med Chie, oct 2011, vol 139, n10, p 1347-1355
- 2) SOGC Clinical Practice Guideline N 308. June 2014, J Obstet Gynaecol Can 2014; 36 (6): 527-553
- 3) Thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium, reducing the risk and treatment. Green top Guideline N 37a (18 nov 2009) y N 37b (1 febr 2007)
- 4) Up to Date, 2014. Chapters thrombosis and pregnancy
- 5) ACOG Practice Bulletin N 138. Thromboembolism in pregnancy. Obstet Gynecol 2013; 122:706

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. N Engl J Med 2008; 359:2025.
2. Greer IA. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. Lancet 1999; 353:1258.
3. Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JA, et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. N Engl J Med 2010; 362:1586.
4. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, et al. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. Ann Intern Med 2005; 143:697.
5. Morris JM, Algert CS, Roberts CL. Incidence and risk factors for pulmonary embolism in the postpartum period. J Thromb Haemost 2010; 8:998.
6. James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. Am J Obstet Gynecol 2006; 194:1311.
7. Bourjeily G, Paidas M, Khalil H, et al. Pulmonary embolism in pregnancy. Lancet 2010; 375:500.
8. Brown HL, Hiett AK. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy: diagnosis, complications, and management. Clin Obstet Gynecol 2010; 53:345.
9. Chang J, Elam-Evans LD, Berg CJ, et al. Pregnancy-related mortality surveillance-United States, 1991-1999. MMWR Surveill Summ 2003; 52:1.
10. The Confidential Enquiry into Maternal and Child Health (CEMACH). Saving mothers' lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer - 2003-2005: the seventh report on confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. London: CEMACH, 2007.
11. Simpson EL, Lawrenson RA, Nightingale AL, Farmer RD. Venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium: incidence and additional risk factors from a London perinatal database. BJOG 2001; 108:56.
12. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T et al. International consensus statement on an update of the classification criteria and for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost 2006;4:295-306.
13. Stein PD, Hull RD, Kayali F, et al. Venous thromboembolism in pregnancy: 21-year trends. Am J Med 2004; 117:121.

14. Gherman RB, Goodwin TM, Leung B, et al. Incidence, clinical characteristics, and timing of objectively diagnosed venous thromboembolism during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999; 94:730.
15. Sultan AA, West J, Tata LJ, et al. Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy: a population-based cohort study. *Br J Haematol* 2012; 156:366.
16. Donoso E, Carvajal J. El cambio del perfil epidemiológico de la mortalidad materna en Chile dificultará el cumplimiento del 5° objetivo del milenio. *Rev Med Chile* 2012;140:1253-1262.
17. Kamel H, Navi BB, Sriram N, et al. Risk of a Thrombotic Event after the 6-Week Postpartum Period. *N Engl J Med* 2014, Febrero 13(DOI:1056/NEJMoa 1311485).
18. Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW, et al. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J Med* 2000; 342:374.
19. Zotz RB, Gerhardt A, Scharf RE. Inherited thrombophilia and gestational venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003; 16:243.
20. Hellgren M, Blombäck M. Studies on blood coagulation and fibrinolysis in pregnancy, during delivery and in the puerperium. I. Normal condition. *Gynecol Obstet Invest* 1981; 12:141.
21. Gerbasi FR, Bottoms S, Farag A, Mammen E. Increased intravascular coagulation associated with pregnancy. *Obstet Gynecol* 1990; 75:385.
22. Polak JF, Wilkinson DL. Ultrasonographic diagnosis of symptomatic deep venous thrombosis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:625.
23. Lensing AW, Büller HR, Prandoni P, et al. Contrast venography, the gold standard for the diagnosis of deep-vein thrombosis: improvement in observer agreement. *Thromb Haemost* 1992; 67:8.
24. Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, et al. Diagnosis of DVT: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141:e351S.
25. Chan WS, Lee A, Spencer FA, et al. Predicting deep venous thrombosis in pregnancy: out in "LEFt" field? *Ann Intern Med* 2009; 151:85.
26. Clark P, Walker ID, Langhorne P, et al. SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) study: a multicenter, randomized controlled trial of low-molecular-weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage. *Blood* 2010; 115:4162.
27. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141:e691S.
28. American College of Obstetricians and Gynecologists Women's Health Care Physicians. ACOG Practice Bulletin No. 138: Inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 122:706
29. Carr MH, Towers CV, Eastenson AR, Pircon RA, Iriye BK, Adasheck JA. Prolonged bed rest during pregnancy: does the risk of deep vein thrombosis warrant the use of routine heparin prophylaxis. *J Matern Fetal Med* 1997;6:264-67).
30. de Santo LS, Romano G, Della Corte A, Tizzano F, Petreaio A, Amarelli C et al. Mitral mechanical replacement in Young rheumatic women: analysis of long term survival, valve related complications, and pregnancy outcomes over a 3707 patient year follow up. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 13-9).
31. Roeters van Lennep JE, Meijer E, Klumper FJ, et al. Prophylaxis with low-dose low-molecular-weight heparin during pregnancy and postpartum: is it effective? *J Thromb Haemost* 2011; 9:473.
32. Simpson EL, Lawrenson RA, Nightingale AL, Farmer RD. Venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium: incidence and additional risk factors from a London perinatal database. *BJOG* 2001; 108:56.
33. ACOG Practice Bulletin N° 84 Aug 2007. Prevention of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism (*Obstet Gynecol*, Aug 2007, 110(2):429-440).
34. Athanasoulis CA, Kaufman JA, Halpern EF, Waltman AC, Geller SC, Fan CM. Inferior vena cava filters: review of a 26 year single center clinical experience. *Radiology* 2000; 216:54-60.
35. Greer IA, Nelson Piercy C. Low molecular weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005; 106:401.
36. Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H et al. Regional anesthesia in the anticoagulated patient: defining the risks (the second ASRA Consensus Conference on Neuroaxial Anesthesia and Anticoagulation) *Reg Anesth Pain Med* 2003; 28: 172.
37. James A. Committee on Practice Bulletins. Obstetrics. Practice bulletin 123: thromboembolism in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2011;118:718.
38. Knol HM, Schultinge L, Veeger NJ et al. The risk of postpartum hemorrhage in women using high dose of LMWH during pregnancy. *Thromb Res* 2012; 130: 334.

#### Society Guidelines:

- Bates SM, Greer IA, Middeldorp S et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy and pregnancy: Antithrombotic therapy and prevention of Thrombosis, 9th edition. American College of Chest Physicians Evidence Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141:e691S.
- American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins Obstetrics. ACOG Practice Bulletin 111. Inherited Thrombophilias in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2010;115:877.
- European Society of Gynecology (ESG), Association for European Paediatric Cardiology (AEP), German Society for Gender Medicine (DGesGM) et al Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC) *Eur Heart J* 2011;32:3147.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

# DEPRESIÓN PERINATAL: DETECCIÓN Y TRATAMIENTO

## PERINATAL DEPRESSION: DETECTION AND TREATMENT

DR. ENRIQUE JADRESIC M. (1)

1. Profesor Asociado de Psiquiatría. Departamento de Psiquiatría y Salud Mental, Campus Norte. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

Email: ejadresic@gmail.com

### RESUMEN

*El estrecho contacto que los profesionales de la gineco-obstetricia mantienen con las embarazadas/puérperas, proporciona una oportunidad única para diagnosticar y tratar precozmente la depresión perinatal. El trastorno puede ocasionar consecuencias negativas a la madre, el entorno familiar y, en especial, a la descendencia en la etapa de fetolactante o, incluso, en épocas más tardías de la vida. En Chile se ha validado la Escala de Depresión Postnatal de Edimburgo para la detección de probables casos, tanto en el embarazo como en el postparto. Su aceptabilidad entre las mujeres es alta. En la actualidad se dispone de diversos tratamientos. En la evaluación de los riesgos asociados a ellos, se debe tener presente que, abstenerse de indicar un antidepresivo a una embarazada deprimida, o con alto riesgo de presentar una recidiva, puede generar un riesgo mayor en la mujer y el feto que el riesgo por la exposición al fármaco.*

*Palabras clave: Depresión, perinatal, preparto, postparto, detección, tratamiento.*

### SUMMARY

*Ob/Gyn professionals' close work with pregnant/postpartum women provides a unique opportunity for early diagnosis and treatment of perinatal depression, a disorder that can have negative consequences for the mother, the family environment and especially the offspring, at the stage of fetus/infant or even later in life. In Chile, the Edinburgh Postnatal Depression Scale, used to detect probable cases, has been validated both during pregnancy and postpartum, showing good acceptability among women. Nowadays several treatments are available. When assessing the treatment vs. associated risks, due consideration should be given to the fact that the decision not to prescribe antidepressants to a woman who is depressed or likely to have a relapse during pregnancy may pose greater risks to the woman and her fetus than does exposure to the medication.*

*Key words: Depression, perinatal, prepartum, postpartum, detection, treatment.*

## INTRODUCCIÓN

La depresión es entre dos y tres veces más frecuente en las mujeres que los hombres. Las cifras más altas de prevalencia se alcanzan durante los años de vida fértil, de modo que las mujeres pueden estar deprimidas antes de la concepción o bien deprimirse durante el embarazo (1,2). Algunos datos indican que en Chile la enfermedad depresiva representa un importante problema de salud pública, especialmente entre las mujeres, pues la predominancia femenina sería mayor que en otros países. Autores nacionales compararon los datos de Santiago con los de ciudades de Gran Bretaña y encontraron que la brecha entre los géneros es considerablemente más marcada en nuestro medio, apreciándose un mayor riesgo relativo de la mujer chilena en comparación a su contraparte británica (3). Además, se estima que recién en 2020 la depresión será la segunda causa de discapacidad a nivel mundial mientras que, en nuestro país, constituye actualmente el primer motivo de discapacidad en mujeres adultas (4).

En los últimos años se advierte un progreso notable en el ámbito de la psiquiatría perinatal, disciplina que se ocupa de los aspectos psicopatológicos relacionados con el embarazo y el postparto. A la luz de este hecho, resulta fundamental que los profesionales de la gineco-obstetricia y la pediatría se familiaricen con estos avances, toda vez que el estrecho contacto que mantienen con las embarazadas/puérperas proporciona una oportunidad única para diagnosticar y tratar precozmente la depresión materna del pre y/o postparto. Ello puede permitir evitar o minimizar numerosas consecuencias negativas que la depresión perinatal puede ocasionar a la madre, el entorno familiar y, en particular, a la descendencia, en la etapa de feto/lactante o incluso, en épocas más tardías de la vida.

## DEPRESIÓN DURANTE EL EMBARAZO

En Chile alrededor del 30% de las embarazadas sufre síntomas inespecíficos de depresión y/o ansiedad (5). En cambio, si se consideran únicamente los trastornos depresivos que satisfacen criterios más estrictos, la prevalencia de depresión en este período es cercana al 10% (6), cifra similar a la encontrada en otros países (7).

Según estudios nacionales factores de riesgo de depresión perinatal son, entre otros, la historia previa de depresión, los eventos vitales adversos, el deficiente apoyo social, la discordia marital y el embarazo no deseado (8,9) (tabla 1).

El cuadro clínico de la depresión del embarazo es similar al que se presenta en los episodios depresivos en otras épocas de la vida. Además de los síntomas cardinales de la depresión - como el desánimo, el desinterés por las actividades que antes resultaban atractivas, el deterioro en la autoestima, la labilidad emocional- suelen presentarse síntomas como angustia, irritabilidad y desconcentración.

Puede haber rechazo, rabia o ambivalencia en relación al embarazo, sobre todo si este no es planificado. Asimismo, la mujer puede

**TABLA 1. FACTORES DE RIESGO DE DEPRESIÓN PERINATAL EN MUJERES CHILENAS**

- Historia de depresión, especialmente perinatal
- Embarazo no deseado
- Conflicto en la relación de pareja
- Ausencia de pareja
- Estrés psicosocial
- Nivel socioeconómico bajo
- Deficiente apoyo social

\*Modificado de referencias 8 y 9.

experimentar angustia por la responsabilidad que significa asumir el rol de madre o sentirse culpable por creer que no está contribuyendo al bienestar de su bebé.

Es fundamental diagnosticar los episodios de depresión mayor. En este sentido, cobra particular importancia la persistencia del desánimo como requisito diagnóstico. En efecto, según la definición de la Asociación Americana de Psiquiatría, para diagnosticar una depresión mayor se requiere, entre otras características clínicas, que el desánimo se prolongue por al menos dos semanas (tabla 2) (10,11).

Hasta la penúltima versión de su clasificación de los trastornos mentales (DSM-IV), la Asociación Psiquiátrica Americana estipulaba que se podía incluir un especificador del comienzo de la depresión denominado

**TABLA 2. SÍNTOMAS DE LA DEPRESIÓN MAYOR\***

- Ánimo depresivo la mayor parte del tiempo, casi todos los días por dos semanas y/o
- Pérdida de interés en, o de la capacidad de gozar de, actividades que la persona habitualmente disfruta

### OTROS SÍNTOMAS QUE PUEDEN PRESENTARSE:

- Fatiga o falta de energía
- Inquietud o sensación de enlentecimiento
- Sentimientos de culpa o minusvalía
- Dificultades para concentrarse
- Alteraciones del sueño
- Pensamientos recurrentes de muerte o suicidio

\*Modificado de referencias 10 y 11.

“postparto” (10). En su más reciente versión (DSM-V), de 2013, se reemplazó el nombre de dicho especificador por el de “periparto”, pudiendo aplicarse a todo episodio depresivo de comienzo en el embarazo o en las cuatro semanas después del parto (11). La razón de este cambio es la constatación de que el 50% de los episodios de depresión postparto comienza en realidad en el embarazo, lo que da cuenta de la continuidad de los problemas anímicos perinatales.

Cabe señalar, no obstante, que los especialistas en psiquiatría perinatal designan con el nombre de depresión perinatal a los cuadros depresivos que se inician durante el embarazo o hasta un año después del parto, pues estiman que el criterio de limitar las depresiones a las primeras cuatro semanas del puerperio es muy restrictivo. También se debe tener presente que no se dispone de evidencia de una etiología específica o de una psicopatología claramente diferente. Aún así, el término se justifica por las necesidades específicas de las embarazadas/puérperas deprimidas y por los potenciales efectos en la descendencia.

Algunas molestias propias de la gravidez, como por ejemplo la astenia, la labilidad emocional y las alteraciones del sueño y del apetito, suelen encontrarse durante la depresión. Asimismo, es pertinente recordar que las embarazadas pueden sufrir de ciertas patologías médicas como anemia, diabetes gestacional y disfunción tiroidea, las cuales a menudo se asocian a síntomas depresivos. Por este motivo para minimizar el riesgo de falsos positivos, se recomienda explorar sistemáticamente los síntomas psíquicos de depresión mayor, especialmente la anhedonia, los sentimientos de culpa, la desesperanza y la ideación suicida.

Se dispone de diversas escalas para la detección de depresión durante el embarazo (12,13). Sin embargo, el instrumento de tamizaje para depresión prenatal más usado en la actualidad en todo el mundo es la Escala de Depresión Postnatal de Edimburgo (EPDS) (14), la cual ha sido validada para ser empleada en el postparto en muchos países, pero también cuenta con validaciones en el embarazo (15,16). Consiste en una escala auto administrada de 10 ítems, en la que se le pide a la mujer que responda cómo se ha sentido en los siete días previos. Para cada pregunta se obtiene un puntaje de 0-3 (de modo que el rango del puntaje final es de 0-30) y no toma más de tres minutos en ser contestada (ver anexo). En Chile, el 95 al 100% de las madres acepta contestar la escala (17,18). En un estudio reciente, se efectuó la primera validación de una versión en español para ser usada en embarazadas, encontrando que en gestantes chilenas el punto de corte 12/13 es el más apropiado, con una eficiencia global de 87,4% (19).

Como alternativa al uso de la EPDS en el embarazo, en Reino Unido, la guía del *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) (20) recomienda a los profesionales de la salud hacer de rutina las, así llamadas, *Preguntas de Whooley* (21) en todos los controles pre y postnatales: 1) *¿Se ha sentido a menudo desanimada, deprimida o sin esperanza durante el último mes?* y 2) *¿En el último mes, ha sentido a menudo que tiene poco interés por las cosas o que no las disfruta?* Si la mujer responde “Sí” a cualquiera de estas dos preguntas, se recomienda evaluar la posibilidad

de hacer una tercera pregunta: *En relación con esto, ¿Siente que necesita o quiere ayuda?* La deficiencia de las Preguntas de *Whooley* radica en que, desde el punto de vista psicométrico, no se ha establecido su sensibilidad ni especificidad. Además, a diferencia de la Escala de Depresión Postnatal de Edimburgo, no indaga sobre pensamientos infrecuentes que, potencialmente, involucran riesgo vital, tales como ideas de provocarse daño a sí misma o pensamientos de dañar al bebé.

### **Riesgos de no tratar la depresión materna durante el embarazo**

Las embarazadas deprimidas tienen más riesgo de descuidar su embarazo, de abandonar los controles prenatales, o de no seguir o seguir erróneamente las indicaciones médicas, en comparación con las embarazadas no deprimidas. Además, están más expuestas a abusar del tabaco, el alcohol y las drogas; todo lo cual puede afectar el resultado obstétrico. A su vez, algunos síntomas propios de la depresión como la anorexia, pueden alterar algunos aspectos del embarazo -como el aumento de peso- y así contribuir a resultados adversos.

La investigación actual sugiere que la depresión materna *per se* puede afectar negativamente el desarrollo del feto (22). Se cuenta con varios estudios que muestran una asociación entre la depresión materna y factores que predicen pobres desenlaces neonatales, los que incluyen el embarazo de pretérmino, pesos de nacimiento menores, circunferencias craneales más pequeñas y puntajes APGAR más bajos (23-27). Con todo, en lo que atañe a los embarazos de pretérmino, los recién nacidos de PEG o de peso bajo, la evidencia actual no permite apoyar ni refutar la validez de estas asociaciones específicas (28).

Es posible que el aumento del cortisol plasmático, como también el incremento de los niveles de catecolaminas, típicamente presentes en los pacientes con depresión, puedan afectar la función placentaria, a través de una disminución del flujo sanguíneo uterino y la inducción de irritabilidad uterina (29,30). A su vez, las alteraciones del eje hipotálamo-hipófisis adrenal, propias de los estados depresivos, pueden tener un efecto directo en el desarrollo fetal (31).

En Inglaterra se efectuó un estudio prospectivo de una cohorte de más de 9.000 mujeres y sus hijo(a)s, el cual incluyó la aplicación de la EPDS durante las semanas 18 y 32 del embarazo; y luego a las ocho semanas y a los ocho meses postparto. El seguimiento reveló que la presencia de síntomas depresivos persistentes en las madres durante el embarazo, se asoció a un retraso en el desarrollo de los niño(a)s a los 18 meses de edad, en comparación a lo observado en los niño(a)s cuyas madres no presentaron tales síntomas durante la gestación. Se determinó la OR, la cual fue de 1.34 (95% IC=1.01-1.78; P=0.043). Si bien tuvo la limitante de que la evaluación de los niños se basó únicamente en el reporte de la madre, el estudio destacó la importancia de la depresión durante el embarazo. Como lo sostienen los autores, algunos de los efectos en el desarrollo de los niño(a)s atribuidos a la depresión puerperal parecieran ser causados, en parte, por los síntomas depresivos durante la gravidez (32). Naturalmente, esto avala la tendencia actual a hablar de depresión perinatal más que de depresión del pre o postparto.

Otro estudio reveló que aquellos adolescentes cuyas madres tuvieron una depresión durante sus embarazos, presentaron un riesgo 4.7 veces mayor de estar deprimidos a los 16 años, en comparación a aquellos cuyas madres no se deprimieron durante la gestación (33).

Lo anterior, indica que la depresión de la gestante puede tener serias consecuencias en la descendencia, las que se pueden expresar en distintos ámbitos de su desarrollo. Más aún, la depresión durante el embarazo aumenta en forma significativa el riesgo de la mujer de deprimirse en el postparto y en general, tensiona y pone en riesgo la estabilidad del grupo familiar.

### Tratamiento de la depresión durante el embarazo

Con frecuencia los trastornos depresivos mayores agudos del embarazo no se tratan o se tratan en forma insuficiente (34,35). Es más, se sabe que aún habiéndose hecho el diagnóstico de un trastorno psiquiátrico durante el embarazo, éste a menudo no se trata (34).

La finalidad de un tratamiento para la depresión en una embarazada es mejorar su estado anímico, minimizando los riesgos para el embrión/feto en desarrollo. Por cierto, se debe comenzar con estrategias de orden general como recomendar interrumpir el consumo de cafeína, nicotina y alcohol, o intentar maximizar las posibilidades de descanso. Puede ser beneficioso recurrir a técnicas de relajación y también a medidas de manejo ambiental. Un reciente metaanálisis indica que se cuenta con alguna evidencia de que el ejercicio físico puede ser efectivo para tratar la depresión durante el embarazo (36).

**Intervenciones psicoterapéuticas:** Muchas pacientes con depresiones leves a moderadas pueden ser tratadas exclusivamente con psicoterapia. Para tratar la ansiedad que frecuentemente acompaña a la depresión, pueden ser muy útiles tanto las técnicas de relajación, la terapia cognitivo-conductual, como la psicoterapia de apoyo. Para los síntomas anímicos, siempre que no sean intensos, suele preferirse la Terapia Cognitivo-Conductual (TCC) o la Psicoterapia Interpersonal (*Interpersonal Psychotherapy*, PIP). Por lo general se usan en su modalidad individual, pero también se pueden emplear en su versión grupal (34). Pese a que la evidencia a favor de la psicoterapia de orientación psicodinámica es limitada, los expertos plantean que se trata de una opción razonable si no se dispone de TCC o de PIP.

**Farmacoterapia:** En general, se considera su uso en embarazadas con depresiones moderadas a severas, gestantes que no hayan respondido a otros tratamientos o cuando hay una alta probabilidad de recidiva. Debido a obvias razones éticas, no se cuenta con estudios sobre la eficacia de los antidepresivos en el tratamiento de la depresión de mujeres embarazadas. Sin embargo, no hay razones para pensar que la respuesta terapéutica de las mujeres grávidas debiera ser distinta a la observada en mujeres no embarazadas. Es más, se cuenta con guías para el tratamiento de la depresión durante la gestación (28,38-40).

En la práctica, sigue siendo válida la recomendación de evitar en lo posible el uso de psicofármacos durante las primeras 12 semanas de gestación (período de organogénesis), debido al riesgo de malformaciones. Al respecto, es útil conocer la clasificación del riesgo que representan los fármacos para el feto según la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos (tabla 3).

**TABLA 3. GRADO DE RIESGO QUE REPRESENTA PARA EL FETO EL USO DE FÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO\***

CATEGORÍA	INTERPRETACIÓN
A	Estudios controlados revelan que no hay riesgo fetal
B	No hay evidencia de riesgo en humanos
C	No se puede excluir eventual riesgo fetal
D	Existe evidencia positiva de riesgo, aunque los beneficios potenciales pueden superar los eventuales riesgos
X	Contraindicación absoluta en el embarazo

\* Según la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos.

Esta categorización del riesgo asociado al uso de medicamentos durante el embarazo, es un referente valioso pese a algunas limitaciones importantes. Así, en 1992, la Sociedad Norteamericana de Teratología señaló que sólo alrededor de 20 drogas eran reconocidas como teratógenos en humanos mientras que en los manuales de la FDA de ese año aparecieron alrededor de 140 medicamentos con una clasificación D o X (las de mayor riesgo). Posteriormente, algunos autores alertaron sobre el hecho de que en Estados Unidos se puso fin innecesariamente a embarazos deseados por seguir muy de cerca las clasificaciones de la FDA.

Cohen y colaboradores estudió mujeres que estaban tomando antidepresivos antes de la concepción y las siguieron durante el embarazo. Encontraron que la discontinuación del medicamento se tradujo en un 68% de recidiva, en comparación a sólo un 25% de recidiva en mujeres gestantes que continuaron el fármaco (41).

La mayor cantidad de datos relacionados con los antidepresivos y el período grávido, proviene del uso de los Inhibidores Selectivos de la Recaptura de Serotonina (ISRS) (fluoxetina, sertralina, citalopram y paroxetina). En general, el conjunto de los datos reunidos hasta ahora muestra escasa evidencia de teratogénesis derivada del uso de antidepresivos durante la gestación o de efectos adversos asociados a la exposición durante la lactancia (42-46).

Se puede concluir que los ISRS (salvo, tal vez, la paroxetina) son una buena opción terapéutica y suelen preferirse durante la gestación/

postparto; representan una alternativa segura, incluso en el primer trimestre del embarazo. Algunos autores aconsejan evitar el uso de la paroxetina en gestantes o mujeres que planean embarazarse (47). La razón es que durante 2005 y 2006 algunos estudios mostraron que los recién nacidos cuyas madres habían tomado paroxetina en el primer trimestre del embarazo, tenían dos veces mayor riesgo de presentar malformaciones congénitas cardíacas, más comúnmente problemas del *septum* ventricular. En términos absolutos el riesgo es pequeño, 2 por cada 1.000 nacimientos, por lo cual no se puede considerar que este fármaco sea un teratógeno mayor (48,49). Es más, un estudio que incluyó 1.174 neonatos provenientes de ocho centros distintos, reveló que no había un aumento en el riesgo de malformaciones asociado al uso de paroxetina en el primer trimestre (50). Con todo, desde hace años se están reportando casos de síndromes de privación neonatal de ISRS en niños cuyas madres los han ingerido en el tercer trimestre, por lo que -independientemente si se confirma o descarta el potencial teratogénico de la paroxetina- dicho fármaco no constituye una buena alternativa durante la gravidez porque a menudo se asocia a síndrome de discontinuación (51,52). Hace algunos años la FDA cambió a la paroxetina de categoría C, donde está la mayoría de los antidepresivos, a categoría D.

En 2006, Chambers y colaboradores publicó un estudio vinculando el uso de ISRS durante las etapas tardías del embarazo a un incremento en el riesgo de Hipertensión Pulmonar Persistente en el Recién Nacido (HPPRN) (53). Pese a tratarse de un riesgo no confirmado, ese mismo año, la FDA hizo una advertencia al respecto (54). Desde entonces, al menos seis trabajos se han centrado en el estudio de esta asociación; tres de ellos indicaron que no había ningún vínculo mientras que otros tres reportaron un aumento en el riesgo de HPPRN, con *Odds Ratios* de 2.4 a 6.1 (debe hacerse notar, sin embargo, que dos de estos estudios se basaron en la misma base de datos de pacientes) (55). En 2012, la FDA analizó estos estudios y actualizó su advertencia, señalando que *"dado los resultados contradictorios, es prematuro sacar cualquier conclusión acerca de una posible asociación entre el empleo de ISRS en el embarazo y la HPPRN"* (56). Al respecto, Nonacs afirmó: *"Tomando en consideración todos estos estudios, los datos que avalan una asociación entre la exposición a ISRS y la HPPRN es débil. En su conjunto, se encontraron 50 niños con HPPRN entre 25.000 expuestos a los ISRS durante el embarazo. Es importante hacer notar que aun si asumimos un incremento modesto en el riesgo de HPPRN, el riesgo absoluto es extremadamente pequeño y puede no justificar el evitar o discontinuar los antidepresivos antes del parto. Abstenerse de indicar antidepresivos en mujeres con historias de depresiones recurrentes o graves, aumenta el riesgo de depresión prenatal y postparto y puede no ser la opción más segura"* (55).

En relación al período grávido/puerperal, los expertos coinciden en que una alternativa a los ISRS son las aminorépticas secundarias, es decir, desipramina (disponible en Chile) y nortriptilina, ya que producen menos efectos anticolinérgicos e hipotensión en comparación con los antidepresivos tricíclicos. Estos últimos se usaron en embarazadas y puerperas durante

varias décadas y aún se utilizan ocasionalmente. Algunos estudios iniciales sugirieron que aumentaban el riesgo de malformaciones de extremidades, lo cual no fue confirmado posteriormente.

Los datos disponibles sobre la mayoría de los antidepresivos atípicos, que no son ISRS ni tricíclicos (entre los que se incluyen duloxetina, mirtazapina y venlafaxina), son limitados y no sugieren, por el momento, un aumento del riesgo de teratogénesis o efectos obstétricos o neonatales adversos asociados a su uso durante el embarazo (57-59). Empero, el uso de bupropion durante el primer trimestre se ha asociado a malformaciones cardíacas fetales, por lo que no se recomienda su uso en mujeres gestantes (60).

La decisión de si usar o no psicofármacos durante el período grávido/puerperal debe ser siempre individualizada, basada en un análisis cuidadoso de la relación riesgo/beneficio. Tanto tratar con un psicofármaco como no hacerlo, conllevan un riesgo. Empero, se debe considerar que abstenerse de indicar un antidepresivo a una embarazada deprimida, o con alto riesgo de presentar una recidiva, puede generar un riesgo mayor en la mujer y el feto que el riesgo por la exposición al fármaco. Como trasfondo, hay que tener presente que el riesgo de malformaciones fetales en la población general es de 2 a 4%.

### Depresión Postparto (DPP)

Desde la Antigüedad se sabe que en los meses posteriores al parto la mujer es muy vulnerable desde el punto de vista psíquico. Estudios nacionales muestran que al menos el 40% de las madres sufre síntomas depresivo-ansiosos inespecíficos durante ese período y que un 10 al 15% desarrolla una DPP (5). Se trata de un trastorno cuya sintomatología es en general muy similar a la de los episodios de depresión mayor que aparecen en otras épocas de la vida (tabla 2) (10,11). Por cierto, el contexto de la maternidad influye en la presentación de los síntomas y así, por ejemplo, las ideas de culpa y minusvalía, que en forma habitual se encuentran en los deprimidos, aquí se traducen en sentimientos de incapacidad para asumir el rol de madre y reticencia a hacerse cargo del cuidado del niño(a).

Pueden presentarse fantasías o temor de hacerle daño al bebé, o indiferencia, pero rara vez rechazo. El vínculo madre-hijo(a) se puede resentir. Las madres pueden involucrarse menos o, por el contrario, tornarse estimuladoras en exceso. Los hijos pueden responder menos, mostrarse menos propensos a la interacción y en general presentar más emociones negativas.

La mayoría de los casos de DPP se presenta durante el primer mes del puerperio o poco después y, por lo general, los síntomas alcanzan su intensidad máxima entre las 8 y las 12 semanas después de que la mujer ha dado a luz.

La disforia postparto (*postpartum blues*) es un trastorno transitorio muy común, presentándose en aproximadamente un 40 a 60% de las puerperas (61). Aparece los primeros días postparto, típicamente

alrededor del tercer día, durando sólo algunas horas y, a lo más, un día o dos. Se trata de un estado en que sobresale la ansiedad, la labilidad emotiva y, a veces, el ánimo depresivo, síntomas todos muy pasajeros, por lo que no se requiere de tratamiento.

La psicosis postparto tiene una incidencia, en cambio, del 0,1 al 0,2% (62). El cuadro clínico es de presentación dramática y representa una emergencia psiquiátrica. Por lo general comienza durante las primeras dos semanas postparto, a veces a las 48 o 72 horas después de dar a luz. Suele debutar con síntomas tales como inquietud, irritabilidad y trastornos del sueño. Habitualmente la psicosis puerperal evoluciona rápido, destacando entre los síntomas el ánimo deprimido o exaltado, el desajuste conductual, la labilidad emocional, como también los delirios y las alucinaciones. Aún se debate si la psicosis postparto es una entidad diagnóstica independiente o si se trata de una psicosis afectiva (trastorno del ánimo) de evolución rápida.

El instrumento de tamizaje más empleado en la actualidad para detectar probables casos de DPP es la Escala de Depresión Postparto de Edimburgo (EPDS) (14). En Chile, se cuenta con dos validaciones, una para madres de nivel socioeconómico medio (63) y otra para madres de nivel socioeconómico bajo (64). Ambas determinaron que el punto de corte 9/10 era el mejor. Ahora bien, hay autores que han propuesto que se utilicen los puntos de corte 9/10 y 12/13 como marcadores de depresión menor y mayor, respectivamente (65). Actualmente se recomienda la utilización de instrumentos de tamizaje para depresión postparto en países como Australia y Estados Unidos, no así en el Reino Unido (61). En este último país, la guía del NICE recomienda que durante todo el período perinatal se utilicen las preguntas de Whooley (21), no obstante que pudieran resultar insuficientes en los casos de depresiones más graves.

### Riesgos de no tratar la depresión postparto

En la actualidad se cuenta con más de una veintena de estudios en los que se han documentado los numerosos efectos adversos asociados a la depresión materna postparto. Estas investigaciones han encontrado consecuencias negativas a nivel del vínculo madre-hijo(a) y el desarrollo infantil, tanto en términos emocionales, conductuales y cognitivos (66). Por ejemplo, Hay y colaboradores encontró que los preadolescentes cuyas madres presentaron una depresión a los tres meses de tenerlos, es decir, sufrieron de DPP, tuvieron coeficientes intelectuales significativamente más bajos que los niños cuyas madres no se deprimieron en ese período (67). En otro estudio, este grupo de investigadores dio a conocer una asociación entre DPP materna y violencia en los hijo(a)s, aún considerando la depresión durante la gestación, su historia de depresión y las características de la familia. Los hijo(a)s se mostraron más violento(a)s si las madres habían estado deprimidas al tercer mes postparto y al menos en una ocasión más durante el seguimiento, el cual se extendió hasta 11 años después del parto (68).

La depresión puerperal no sólo puede afectar el modo cómo la madre se relaciona con su hijo sino también la manera cómo lo percibe. Se

ha observado que las madres deprimidas perciben más negativamente a sus hijos y que los consideran más difíciles de criar que las madres controles no deprimidas (69).

### Tratamiento de la depresión postparto

Como se mencionó anteriormente, las disforias postparto no requieren tratamiento debido a que la alteración anímica es leve y autolimitada. De todos modos, si la madre llegara a consultar, es útil explicarle que lo que sucede es normal, atribuible a los cambios hormonales que está experimentando y que cesará sin necesidad de tratamiento.

Las psicosis, por su parte, dado sus características (alteraciones conductuales, delirios y/o alucinaciones), habitualmente son derivadas al psiquiatra. En lo substancial, se tratan igual que cualquier psicosis afectiva presente en otra época de la vida.

Con respecto al tratamiento de las depresiones postparto no psicóticas, se deben considerar tanto las estrategias psicoterapéuticas como los tratamientos farmacológicos.

**Intervenciones psicoterapéuticas.** Para las mujeres en riesgo pero que permanecen asintomáticas, o aquellas con síntomas leves de DPP, se recomiendan medidas de orden general, como la psicoeducación. Básicamente, consiste en explicarle a la madre y a la familia la naturaleza del trastorno que aqueja a la paciente, haciendo hincapié en que se trata de una enfermedad y no de una derrota o fracaso personal; modo de entender el trastorno que uno a menudo encuentra en la práctica clínica. Es aconsejable descartar alteraciones de las hormonas tiroideas. Asimismo, resulta fundamental perturbar lo menos posible los ritmos circadianos. El tratamiento oportuno de los problemas del sueño, logra con frecuencia evitar el desarrollo de trastornos depresivos puerperales en mujeres de alto riesgo. De ser posible, se debe asistir (o relevar) a la madre en el cuidado nocturno del niño ya que ello puede ser muy beneficioso a través de favorecer el descanso. Las psicoterapias avaladas por la investigación científica, para ser usadas en esta etapa de la vida, son la cognitivo-conductual y la interpersonal (PIP). Esta última se focaliza en la transición de roles y en la adquisición de nuevas destrezas vinculadas a la maternidad (70).

**Farmacoterapia.** La lactancia tiene claros beneficios para la madre y el niño(a) y, por cierto, la decisión de si usar o no un antidepresivo mientras se amamanta debe sustentarse en un análisis riguroso de los riesgos y los beneficios.

Se sabe que todos los fármacos pasan al niño a través de la leche materna y que, en general, sólo el 1 a 2% de la dosis materna de cualquier fármaco aparecerá en la leche. Este traspaso es significativamente menor que en la situación intrauterina y, en la práctica, en lo que a los antidepresivos concierne, no se traduce en problemas clínicos para el neonato en la gran mayoría de los casos (71). Sin embargo, si un niño(a) desarrolla síntomas anormales y se sospecha que se relaciona a la ingesta del antidepresivo por parte de la madre, se debe suspender la lactancia de inmediato.

Desde fines de la década del 90, los ISRS han desplazado a los antidepresivos tricíclicos en el tratamiento de madres que amamantan. Los más estudiados son la fluoxetina y la sertralina. En cuanto a la fluoxetina, se ha visto que dosis de 20-40 mg se traducen en niveles plasmáticos relativamente bajos en el lactante (72), pero más altos que para otros ISRS. La norfluoxetina, el metabolito activo de la fluoxetina, tiene una vida media muy larga, lo cual pudiera explicar algunos reportes de efectos adversos en los neonatos descritos en la literatura (73,74). La sertralina ha sido relativamente bien estudiada (72,75,76). En una investigación reciente, se apreció un 59% de respuesta en las que tomaron el medicamento en comparación a un 26% en las que recibieron placebo. Las tasas de remisión fueron de 53 y 21%, respectivamente (76). Otro estudio, que incluyó 95 casos, se abocó a analizar los niveles en la leche materna y las repercusiones en el lactante, encontrando niveles bajos en la leche materna e indetectables en el plasma de los niño(a)s. No se registraron efectos adversos en los lactantes expuestos (72). Tampoco se han descrito cambios en el transporte central o periférico de serotonina en los lactantes cuyas madres tomaron sertralina (77).

Se desconoce la duración óptima del tratamiento antidepresivo de la DPP. No obstante, la recomendación habitual es mantener la terapia por al menos 12 meses. Si por algún motivo se desea abreviar el período de tratamiento, se aconseja prolongarlo hasta después de verificados otros cambios hormonales (por ejemplo, el retorno de los ciclos menstruales).

Se debe tener presente que el 70% de las mujeres que ha tenido un episodio de psicosis puerperal sufre otro episodio en el postparto siguiente (78). En forma similar, las mujeres con una historia de

depresión postparto presentan un riesgo considerable, con recidivas postparto de hasta un 50% (79). Por su parte, en la depresión postparto bipolar, el riesgo de recurrencia fluctúa entre 30 y 50% (80).

Este alto riesgo de recidiva de la patología anímica puerperal hace imprescindible que, en la evaluación de toda gestante, se pregunte sobre los antecedentes de depresión. Es más, en los casos en que hay antecedentes de depresión pre/postparto, corresponde tomar las medidas generales (por ejemplo, psicoeducativas y logísticas, entre otras) y/o específicas (psicoterapéuticas y farmacológicas), necesarias para minimizar el riesgo de un nuevo episodio. En este sentido, el uso profiláctico de un antidepresivo puede ser muy útil. Wisner y Wheeler estudiaron un grupo de mujeres con antecedentes de una depresión postparto anterior, las que siguieron después de haber dado a luz nuevamente. Describieron tasas de recidiva mucho menores en aquellas que decidieron tomar un antidepresivo preventivo (81).

Desde hace algún tiempo se cuenta con medios electrónicos que proporcionan información actualizada sobre el uso de medicamentos durante el embarazo y la lactancia, las que son de gran ayuda al clínico en su práctica diaria.

#### **Medios electrónicos con información actualizada sobre el uso de medicamentos durante el embarazo y la lactancia:**

<http://toxnet.nlm.nih.gov>

[www.reprotox.org](http://www.reprotox.org)

[www.mededppd.org](http://www.mededppd.org)

[www.postpartum.net](http://www.postpartum.net)

[www.womensmentalhealth.org](http://www.womensmentalhealth.org)

[www.mothersrisk.org](http://www.mothersrisk.org)

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003; 289(23): 3095-105.
2. Slade T, Johnston A, Oakley Browne MA, Andrews G, Whiteford H. 2007 National Survey of Mental Health and Wellbeing: methods and key findings. *Aus N Z J Psychiatry* 2009; 43(7): 594-605.
3. Rojas G, Araya R, Lewis G. Comparing sex inequalities in common affective disorders across countries: Great Britain and Chile. *Soc Sci Med* 2005; 60(8): 16943-703.
4. Ministerio Servicio Nacional de la Mujer. *Salud Mental en el Gran Santiago*, 2002.
5. Jadresic E, Nguyen DN, Halbreich U. What does Chilean research tell us about postpartum depression (PPD)? *J Affect Disord* 2007; 102: 237-43.
6. Jadresic E, Jara C, Miranda M, Arrau B, Araya R. Trastornos emocionales en el embarazo y el puerperio: estudio prospectivo de 108 mujeres. *Rev Chil Neuro-Psiquiat* 1992; 30: 99-106.
7. Llewellyn AM, Stowe ZN, Nemeroff CB. Depression during pregnancy and the puerperium. *J Clin Psychiatry* 1997; 58(15 Suppl): 26S-32S.
8. Alvarado R, Perucca E, Neves E, Rojas M, Monardes J, Olea E et al. Cuadros depresivos en el postparto y factores asociados. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1993; 58(2): 135-41.
9. Jadresic E, Jara C, Araya R. Depresión en el embarazo y el puerperio: estudio de factores de riesgo. *Acta Psiquiatr Psicol Am Lat* 1993; 39(1): 63-74.
10. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders*, 4th edition. Text Revision. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.
11. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders*, 5th edition. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013.

12. Jadresic E, Jara C. Utilidad de un cuestionario (CSD-20) para la detección de cuadros depresivos en el embarazo. *Rev Psiquiat Clin* 1993; 30(2): 97-104.
13. Gorman L, O'Hara M, Figueroa B, Hayes S, Jacquemain F, Kammerer M, et al. Adaptation of the structured clinical interview for DSM-IV disorders for assessing depression in women during pregnancy and post-partum across countries and cultures. *Br J Psychiatry* 2004; 184(46): 17-23.
14. Cox J, Holden J. Perinatal psychiatry. Use and misuse of the Edinburgh Postnatal Depression Scale. Glasgow: The Royal College of Psychiatrists, 1994.
15. Murray D, Cox J. Screening for postnatal depression during pregnancy with the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS). *J Reprod Infant Psychol* 1990; 8: 99-109.
16. Rubertsson C, Börjesson K, Berglund A, Josefsson A, Sydsjö G. The Swedish validation of the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) during pregnancy. *Nord J Psychiatry* 2011; 65(6): 414-8.
17. Rojas G, Fritsch R, Solís J, Jadresic E, Castillo C, González M, Guajardo V, Lewis G, Peters TJ, Araya R. Treatment of postnatal depression in low-income mothers in primary-care clinics in Santiago, Chile: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 1629-37.
18. Castañón C, Pinto J. Mejorando la pesquisa de depresión postparto a través de un instrumento de tamizaje, la escala de depresión postparto de Edimburgo. *Rev Méd Chile* 2008; 136: 851-58.
19. Alvarado R, Jadresic E, Guajardo V, Rojas G. First validation of a Spanish translated version of the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) in pregnant women. A Chilean study. *Arch Womens Ment Health* (manuscrito aceptado para publicación).
20. Antenatal and Postnatal Mental Health. Clinical management and service guidance. Clinical Guideline 45. London: National Institute for Clinical Excellence (NICE), 2007.
21. Whooley MA, Avins AL, Miranda J, Browner WS. Case-finding instruments for depression. Two questions are as good as many. *J Gen Intern Med* 1997; 12: 439-45.
22. Nonacs R, Cohen LS. Assessment and treatment of depression during pregnancy: An update. *Psychiatr Clin North Am* 2003; 26: 547-62.
23. Orr S, Miller C. Maternal depressive symptoms and the risk of poor pregnancy outcome. Review of the literature and preliminary findings. *Epidemiol Rev* 1995; 17(1): 165-71.
24. Orr ST, James SA, Blackmore Prince C. Maternal prenatal depressive symptoms and spontaneous preterm births among African-American women in Baltimore, Maryland. *Am J Epidemiol* 2002; 156(9): 797-802.
25. Dayan J, Creveuil C, Herlicovitz M, Herbel C, et al. Role of anxiety and depression in the onset of spontaneous preterm labor. *Am J Epidemiol* 2002; 155(4): 293-301.
26. Steer RA, Scholl TO, Hediger ML, Fischer RL. Self-reported depression and negative pregnancy outcomes. *J Clin Epidemiol* 1992; 45(19): 1093-99.
27. Zuckerman B, Bauchner H, Parker S, Cabral H. Maternal depressive symptoms during pregnancy and newborn irritability. *J Dev Behav Pediatr* 1990; 11(4): 190-94.
28. Yonkers KA, Wisner KL, Stewart DE, Oberlander TF, Dell DL, Stotland N, et al. The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists 2009; 114(3): 703-13.
29. Teixeira JM, Fisk NM, Glover V. Association between maternal anxiety in pregnancy and increased uterine artery resistance index: Cohort based study. *BMJ* 1999; 318(7177): 153-57.
30. Glover V. Maternal stress or anxiety in pregnancy and emotional development of the child. *BMJ* 1997; 171: 105-06.
31. Newport DJ, Wilcot MM, Stove ZN. Maternal depression: A child's first adverse life event. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2002; 7(2): 113-19.
32. Deave T, Heron J, Evans J, Emond A. The impact of maternal depression in pregnancy on early child development. *BJOG* 2008; 115(8): 1043-51.
33. Pawlby S, Hay DF, Sharp D, Waters CS, O'Keane V. Antenatal depression predicts depression in adolescent offspring: prospective longitudinal community-based study. *J Affect Disord* 2009; 113(3): 236-43.
34. Flynn HA, O'Mahen HA, Massey L, et al. The impact of a brief obstetrics clinic-based intervention on treatment use for perinatal depression. *J Womens Health (Larchmt)* 2006; 15: 1195-204.
35. Marcus SM, Flynn HA. Depression, antidepressant medication, and functioning outcomes among pregnant women. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; 100: 248-51.
36. Daley A, Foster L, Long G, Palmer C, Robinson O, Walmsley H, et al. The effectiveness of exercise for the prevention and treatment of antenatal depression: systematic review with meta-analysis. *BJOG* 2014; Jun 17 [Epub ahead of print].
37. Spinelli M, Endicott J. Controlled clinical trial of interpersonal psychotherapy versus parenting education program for depressed pregnant women. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 555-62.
38. Altshuler LL. The expert consensus guideline series. Treatment of depression in women. *Postgrad Med* 2001; 1: 1-107.
39. Wisner K, Gelenberg A, Leonard H, Zarin D, Frank E. Pharmacological treatment of depression during pregnancy. *JAMA* 1992; 282: 1264-69.
40. Yonkers K, Wisner KL, Stowe Z, Leibenluft E, Cohen L, Miller L, et al. Management of bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 608-20.
41. Cohen LS, Altshuler LL, Harlow BL, Nonacs R, Newport DJ, Viguera AC, et al. Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. *JAMA* 2006; 295: 499-507.
42. Wen S, Yang Q, Garner P, Fraser W, Olatunbosun O, Nimrod C, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 961-6.
43. Malm H, Klaukka T, Neuvonen P. Risks associated with selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 1289-96.
44. Ellfolk M, Malm H. Risks associated with in utero and lactation exposure to selective reuptake inhibitors (SSRIs). *Reprod Toxicol* 2010; 30(2): 249-60.
45. Sie SD, Wennink JM, van Driel JJ, Te Winkel AG, Boer K, Casteelen G, van Weissenbruch MM. Maternal use of SSRIs, SNRIs and NaSSAs: practical recommendations during pregnancy and lactation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012; 97(6): 472-6.
46. Huybrechts KF, Palmsten K, Avorn J, Cohen LS, Holmes LB, Franklin JM, et al. Antidepressant use in pregnancy and the risk of cardiac defects. *N Engl J Med* 2014 370(25): 2397-407.
47. Soufia M, Aoun J, Gorsane MA, Krebs MG. SSRIs and pregnancy: a review of the literature. *Encephale* 2010; 2010; 36(6): 513-6.

48. Kallen B, Otterblad Olausson P. Antidepressant drugs during pregnancy and infant congenital heart defect. *Reprod Toxicol* 2006; 21: 221.
49. Källén BA, Otterblad Olausson P. Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors in early pregnancy and infant congenital malformations. *Birth Defects Res Res A Clin Mol Teratol* 2007; 79: 301-8.
50. Einarson A, Pistelli A, Desantis M, Malm H, Paulus WD, Panchoad A, Kennedy D, Einarson TR, Koren G. Evaluation of the risk of congenital cardiovascular defects associated with use of paroxetine during pregnancy. *Am J Psychiatry* 2008; 165(6): 749-52.
51. Nordeng H, Lindemann R, Perminov KV, Reikman A. Neonatal withdrawal syndrome after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Paediatr* 2001; 90: 288-91.
52. Ahmed M, Paramishwaran A, Swang P. Neonatal convulsions secondary to paroxetine withdrawal. *J Pak Med Assoc* 2007; 57: 162.
53. Chambers CD, Hernández-Díaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Jones KL, et al. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *New Engl J Med* 2006; 354(6): 579-87.
54. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/PublicHealthAdvisories/ucm124348.htm> Acceso verificado Julio 20, 2014.
55. <http://www.womensmentalhealth.org/posts/ssris-and-pphn-the-fda-revises-its-warning/> Acceso verificado Julio 20, 2014.
56. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm283375.htm> Acceso verificado Julio 20, 2014.
57. Kallen B. Neonate characteristics after maternal use of antidepressants in late pregnancy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 312-16.
58. Yaris F, Kadioglu M, Kesim M, Ulku C, Yaris E, Kalyoncu N, et al. Newer antidepressants in pregnancy: Prospective outcome of a case series. *Reprod Toxicol* 2004; 19: 235-8.
59. Kesim M, Yaris F, Kadioglu M, Yaris E, Kalyoncu N, Ulku C. Mirtazapine use in two pregnant women: is it safe? *Teratology* 2002; 66: 204.
60. Louik C, Kerr S, Mitchell AA. First-trimester exposure to bupropion and risk of cardiac malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014 Jun 12 [Epub ahead of print].
61. Kendell R, McGuire R, Connor Y, Cox J. Mood changes in the first three weeks after childbirth. *J Affect Disord* 1981; 3(4): 317-26.
62. O'Hara M. Post-partum blues, depression, and psychosis: A review. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1987; 7: 205-27.
63. Jadresic E, Araya R, Jara C. Validation of the Edinburgh postnatal depression scale (EPDS) in Chilean postpartum women. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1995; 16: 187-91.
64. Alvarado R, Vera A, Rojas M, Olea E, Monardes J, Neves E. La Escala de Edimburgo para la detección de cuadros depresivos en el postparto. *Rev Psiquiatr* 1992; 3-4: 1177-81.
65. Gibson J, McKenzie-McHarg K, Shakespeare J, Price J, Gray R. A systematic review of studies validating the Edinburgh Postnatal Depression Scale in antepartum and postpartum women. *Acta Psychiatr Scand* 2009; 119: 350-64.
66. Hostetter B, Stowe Z. Postpartum mood disorders. En: Lewis-Hall F, Williams T, Panetta J, Herrera J, editors. *Psychiatric illness in women. Emerging treatments and research*. Washington DC: American Psychiatric Publishing Inc, 2002.
67. Hay D, Pawlby S, Sharp D, Asten P, Mills A, Kumar R. Intellectual problems shown by 11-year-old children whose mothers had postnatal depression. *J Child Psychol Psychiatry* 2001; 42(7): 871-89.
68. Hay D, Pawlby S, Angold A, Harold G, Sharp D. Pathways to violence in the children of mothers who were depressed postpartum. *Dev Psychol* 2003; 39(6): 1083-94.
69. Whiffen V, Gotlib I. Infants of postpartum depressed mothers: Temperament and cognitive status. *J Abnorm Psychol* 1989; 98: 274-9.
70. O'Hara M, Stuart S, Gorman L, Wenzel A. Efficacy of interpersonal psychotherapy for postpartum depression. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57(11): 1039-45.
71. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynaecologists. *Obstet Gynecol* 2008; 11: 1001-19.
72. Gentile S. Use of contemporary antidepressants during breastfeeding: a proposal for a specific safety index. *Drug Saf* 2007; 30(2): 107-21.
73. Hale T, Shum S, Grossberg M. Fluoxetine toxicity in a breastfed infant. *Clin Pediatr* 2001; 40(12): 681-4.
74. Heikkinen T, Ekblad U, Palo P, Laine K. Pharmacokinetics of fluoxetine and norfluoxetine in pregnancy and lactation. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73(4): 330-7.
75. Lanza di Scalea T, Wisner KL. Antidepressant medication use during breastfeeding. *Clin Obstet Gynecol* 2009; 52: 483-97.
76. Hantsoo L, Ward-O'Brien D, Czarkowski KA, Gueorguieva R, Price LH, Epperson CN. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of sertraline for postpartum depression. *Psychopharmacology (Berl)* 2014; 231 (5): 939-48.
77. Epperson N, Czarkowski K, Ward-O'Brien D, Weiss E, Gueorguieva R, Jatlow P, et al. Maternal sertraline treatment and serotonin transport in breastfeeding mother-infant pairs. *Am J Psychiatry* 2001; 158(10): 1631-7.
78. Kendell RE, Chalmers JC, Platz C. Epidemiology of puerperal psychoses. *Br J Psychiatry* 1987; 150: 662-73.
79. Kupfer DJ, Frank E. Relapse in recurrent unipolar depression. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 86-8.
80. Cohen LS, Wang B, Nonacs R, Viguera AC, Lemon EL, Freeman MP. Treatment of mood disorders during pregnancy and postpartum. *Psychiatr Clin N Am* 2010; 33: 273-93.
81. Wisner KL, Wheeler SB. Prevention of recurrent postpartum major depression. *Hosp Community Psychiatry* 1994; 45: 1191-6.

El autor declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

**ANEXO. ESCALA DE EDIMBURGO (EPDS)**

Como hace poco Ud. tuvo un bebé, nos gustaría saber cómo se ha estado sintiendo. Por favor SUBRAYE la respuesta que más se acerca a cómo se ha sentido en los últimos siete días.

EN LOS ÚLTIMOS SIETE DÍAS:	
(1) <i>He sido capaz de reírme y ver el lado divertido de las cosas:</i> Tanto como siempre No tanto ahora Mucho menos ahora No, nada	* <b>(6)</b> <i>Las cosas me han estado abrumando:</i> Sí, la mayor parte del tiempo no he podido hacer las cosas en absoluto Sí, a veces no he podido hacer las cosas tan bien como siempre No, la mayor parte del tiempo he hecho las cosas bastante bien No, he estado haciendo las cosas tan bien como siempre
(2) <i>He disfrutado mirar hacia delante:</i> Tanto como siempre Menos que antes Mucho menos que antes Casi nada	* <b>(7)</b> <i>Me he sentido tan desdichada que he tenido dificultades para dormir:</i> Sí, la mayor parte del tiempo Sí, a veces No con mucha frecuencia No, nunca
* <b>(3)</b> <i>Cuando las cosas han salido mal, me he culpado a mi misma innecesariamente:</i> Sí, la mayor parte del tiempo Sí, a veces No con mucha frecuencia No, nunca	* <b>(8)</b> <i>Me he sentido triste o desgraciada:</i> Sí, la mayor parte del tiempo Sí, bastante a menudo No con mucha frecuencia No, nunca
(4) <i>He estado nerviosa o inquieta sin tener motivo:</i> No, nunca Casi nunca Sí, a veces Sí, con mucha frecuencia	* <b>(9)</b> <i>Me he sentido tan desdichada que he estado llorando:</i> Sí, la mayor parte del tiempo Sí, bastante a menudo Sólo ocasionalmente No, nunca
* <b>(5)</b> <i>He sentido miedo o he estado asustadiza sin tener motivo:</i> Sí, bastante Sí, a veces No, no mucho No, nunca	* <b>(10)</b> <i>Se me ha ocurrido la idea de hacerme daño:</i> Sí, bastante a menudo A veces Casi nunca Nunca

A las respuestas se les otorga un puntaje de 0, 1, 2 y 3 de acuerdo a la severidad creciente del síntoma. A los *ítems* marcados con un asterisco (\*) se les da un puntaje en orden inverso (3, 2, 1 y 0). El puntaje total se calcula sumando los puntajes para cada uno de los 10 ítems.

**Explicación de la Escala de Depresión Postnatal de Edimburgo (EPDS):**

Es el instrumento de tamizaje para depresión comúnmente usado durante el postparto y también durante la gestación, en todo el mundo. Es una encuesta auto administrada, desarrollada por Cox y colaboradores (1) en 1987. Fue diseñada específicamente para detectar

síntomas depresivos en mujeres que hayan dado a luz recientemente. Consta de 10 preguntas de selección múltiple con cuatro alternativas, cada una puntuadas de 0 a 3, de acuerdo a severidad creciente de los síntomas.

En Chile esta versión se ha validado para ser usada en el postparto (2) y, recientemente, en el embarazo (3). Para el postparto se recomienda usar el punto de corte 9/10 (Puntaje  $\geq 10$  = probable depresión postparto). En el embarazo se sugiere usar el punto de corte 12/13 (Puntaje  $\geq 13$  = probable depresión en el embarazo).

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Cox JL, Holden JM, Sagovsky R. Detection of postnatal depression: Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *Br J Psychiatry* 1987; 150: 782-6.
2. Jadresic E, Araya R, Jara C. Validation of the Edinburgh postnatal depression scale (EPDS) in Chilean postpartum women. *J Psychosom Obstet Gynecol* 1995; 16: 187-91.

3. Alvarado R, Jadresic E, Guajardo V, Rojas G. First validation of a Spanish translated versión of the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) in pregnant women. A Chilean study. *Arch Womens Ment Health* (manuscrito aceptado para publicación).

# ALGUNOS ASPECTOS ÉTICOS EN LA PRÁCTICA DE LA OBSTETRICIA

## SOME ETHICAL ISSUES IN OBSTETRICS

DR. SERGIO VALENZUELA P. (1)

1. Médico Gineco-Obstetra. Magister en Bioética. Director en el Departamento de Bioética y Humanidades Médicas. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

Email: sergioalexis1957@gmail.com

### RESUMEN

La obstetricia ejercida en el contexto clínico asistencial es una fuente permanente de cuestionamientos éticos para los especialistas. En este artículo, que tiene carácter de ensayo, se aborda una primera parte introductoria, que da cuenta de la dimensión antropológica del cuidado obstétrico. Luego se destaca la necesidad de referirse a un número mayor de principios en la fundamentación del quehacer obstétrico. Por último, profundiza principalmente en los aspectos éticos de su ejercicio como obstetricia de urgencia y la ética del diagnóstico; quedando aspectos importantes para discutir en una futura oportunidad.

*Palabras clave:* Obstetricia, ética obstétrica, urgencia en obstetricia, ética del diagnóstico, cuidado obstétrico.

### SUMMARY

Obstetric care is a permanent source of ethical questions to the specialists. This article is an essay with an introduction about the anthropological dimension of the obstetric care.

*Then it develops the need of a larger number of principles in which obstetric care is supported. Finally, the article deepens in the ethical aspects in obstetric complications and in diagnosis techniques. However, it will remain important aspects to discuss in a future opportunity.*

*Key words:* Obstetric, ethics, obstetric complications, diagnosis techniques, obstetric care.

### INTRODUCCIÓN

Un artículo que aborda los problemas éticos en la obstetricia no es fácil de planificar ni de escribir. A diferencia de los capítulos que preceden este artículo -y que tratan sobre lo que se debe hacer según el conocimiento científico actualizado- un capítulo sobre ética no se lee desde lo que se debe hacer según esos mismos criterios ya que el conocimiento ético se utiliza para tomar decisiones sobre lo bueno o lo que parece ser bueno.

Si "la luz" hubiera caído sobre los mencionados problemas ya nada habría que decir, salvo reafirmar enérgicamente que el no actuar de ese modo, constituiría una falta ética grave.

Este artículo entonces, no se impone al lector desde un deber, ni desde un "así es como hay que proceder". Se intentará revelar o destacar la importancia de las decisiones que están en juego en la práctica gineco-obstétrica.

Esta especialidad ha sido destacada con cierta frecuencia porque las materias de las que se ocupa, son de una importancia y una trascendencia que van más allá de los fines habituales de la medicina (1). La transmisión de la vida, temas sobre el ser humano, inicio de la vida y sus correspondientes obligaciones de cuidado, embarazo y las formas de parto humanizado, la conyugalidad y la sexualidad, son conceptos fuertemente configuradores de sentido. Permanentemente se está transitando por una delgada línea que va y viene desde el quehacer médico a las representaciones sociales y culturales de estas realidades. Aquí es donde se mueve nuestra especialidad.

La ciencia moderna ha permitido vivir en un mundo que inicialmente se presenta como hostil y para el que no nos encontramos preparados. El hombre está "arrojado al mundo"; un mundo para el que no tiene las herramientas como sí las tienen los animales. El hombre debe hacer del mundo natural, un mundo humano. Los brazos y las garras la fuerza de las extremidades son un insumo de carácter menor con el que el ser humano se enfrenta a la naturaleza. De esta forma, las cosas, la ciencia, el poder de la observación, el espíritu inquieto por conocer, la búsqueda de causas, efectos, relaciones temporales y espaciales, ha permitido que el hombre se enfrente al mundo natural y QUE DEBA hacerse un mundo a su medida, un mundo humano (2). Tiene que modificar el mundo, tomar opciones y decidir para vivir (sobrevivir).

El ser humano conoce científicamente y manipula técnicamente el mundo, pero con frecuencia se encuentra perdido entre aquellos objetos que no domina científicamente y manipula técnicamente. Ahora bien, este conocimiento científico y este manipular tecnológico, no responden a la pregunta sobre quién es y qué es lo bueno. Por lo tanto, debe orientarse hacia una necesaria búsqueda para encontrar su identidad y sentido. El espíritu del ser humano se encuentra frente a las preguntas trascendentales de su existencia: quién soy y qué debo hacer.

Según diferentes autores, el amor, la amistad, la ciencia y la técnica, serían fuentes "dispensadoras de sentido" (3), pero hay quienes más allá de las fuentes, se han preocupado de las conductas "generadoras de sentido", que desde los orígenes nos orientan y nos justifican. Estas serían: **el vínculo**, que al experimentarlo se transforma en sentimiento de cobijo, amparo y protección. Este ser, vinculado y refugiado por otro mediante **el cobijo**, con la consiguiente experiencia de sentido, lleva a volver a apostar por ese lazo protector. Así entonces, se genera una fuerte potenciación de los anteriores, es decir, se va a producir la **reiteración**.

Quienes han intentado adentrarse en la filosofía de Heidegger, les debe haber llamado la atención que este hombre, al que llama *Dasein*, "ser en el mundo", es concebido como racional; mientras que el *Sorge* (cura,

cuidado, preocupación) es aquel "ser que dispensa cuidado". Heidegger declara, en efecto, que el cuidado es el ser de la existencia (4), cuya comprensión debe ser entendida como el hecho que en el cuidar, se nos va el ser.

La aparición de las preguntas filosóficas en confrontación al mundo de las ciencias naturales, hace aparecer la pregunta por el sentido de las cosas. Karl Jaspers dice: *"Lo decisivo respecto del sentido es el sostén, de cómo nos sostenemos en la existencia. Pero este sostén puede ser tanto con apego en las fuentes dispensadoras de sentido, como también en el trasfondo, enfrentando la posibilidad del sin-sentido (5)"*.

La aportación filosófica, que hasta ahora parece habernos alejado del tema en cuestión, quiere volvernos a la ética con el problema del conocimiento, del sentido y en esta ocasión, con el de la obligación.

Emmanuel Lévinas, filósofo judío contemporáneo (6), de cuya filosofía, tal vez recordemos su gran aporte a la ética en la teoría del rostro, nos ha planteado con mucha fuerza y convencimiento la pregunta por lo otro, o más bien, para evitar confusiones, por el otro. La pregunta se extiende al otro en cuanto es lo que yo no soy. Sin embargo, va más allá, porque se pregunta cuál es la forma de relacionarse con el otro, que me saque de mi soledad, del acto intransitivo de existir y me permita, no bajo el acto de poseer, ni de tomar dominio mediante el conocimiento, sino enfrentarme al misterio de lo absolutamente otro.

El Dr. E. Gratacós, del **Centro de Medicina Fetal Clínic Barcelona** afirma que el desarrollo de la medicina materno-fetal debiera en el futuro, seguir experimentando un mayor desarrollo en calidad, entre otros factores, porque se ha reafirmado la percepción del feto como persona, ayudada por técnicas de imágenes cada vez más precisas. Volviendo a Lévinas, diríamos que desde que se nos ha aparecido el rostro del *¿embrión?* humano en nuestra especialidad: *"Desde el momento en que el otro me mira, yo soy responsable de él sin ni siquiera tener que tomar responsabilidades en relación con él; su responsabilidad me incumbe. Es una responsabilidad que va más allá de lo que yo hago"*.

### LA PREOCUPACIÓN FORMAL Y MATERIAL DE LA BIOÉTICA

La bioética, como disciplina que en sus comienzos se fundó en la necesidad de unir el mundo de los hechos y los valores, el de la ciencia y las humanidades, debe considerarse como una disciplina que no puede ser neutra a los valores morales, éticos, estéticos, jurídicos y religiosos. Existe una mala comprensión de que por tratarse de una disciplina que cae bajo la clasificación de las éticas aplicadas, no sólo debe ser racional y restringida a las prácticas sociales que la motivan, sino además, ser laica, como si la laicidad fuera el seguro de la independencia; de la neutralidad de juicio. Existen diversas formas de concebir el bien, asunto que se describió en las primeras líneas de este texto. Pero afirmar que debe ser neutra, que necesariamente la bioética es "neutra", es hacernos probar de un plato desabrido y además sospechoso. A mayor

abundancia de valores será más desafiante el empeño de esta disciplina, de tal modo de armonizar y contener todo lo humano que se nos revela tras el mundo de los valores.

Comprendida la bioética como esta disciplina que da cuenta de un objeto material de estudio, que es la vida y la vida humana, en el caso de la obstetricia serán los aspectos fisiológicos y patológicos del embarazo y parto del ser humano. Para aproximarse a la vida humana naciente y a la mujer que la gesta, este objeto material de estudio, se utiliza una herramienta "formal" de estudio que no pertenece a las ciencias naturales, ni a la medicina en cuanto estudio de las enfermedades, sino a la filosofía y en particular a una rama de ella que es la ética, cuyo fin es el discernimiento de lo bueno.

No es una ocasión propicia el adentrarse en definiciones mayores, que ciertamente las hay, porque perderemos líneas preciosas para dedicarnos a los temas de nuestra especialidad. La obstetricia ofrece un amplio frente de discusiones y algunos puntos, no pocos, en los cuales se discute más o menos apasionadamente sobre qué hacer en determinadas situaciones. Como se ha señalado, la intención de este artículo no es indicarle a los colegas qué se debe hacer, sólo aspiramos a destacar aquello que en los afanes cotidianos de nuestro actuar como médicos, se aparecen como espacios donde necesariamente se requiere pensar una y otra vez sobre lo obrado, y sobre los valores que entran en colisión o en conflicto.

Se ha destacado que en un mundo ideal, donde fuera posible obrar de tal manera que siempre se respetaran "todos" los valores éticos, morales, estéticos, jurídicos, económicos, religiosos, no sería necesaria la existencia de esta disciplina. Algunas de las tradiciones filosóficas y morales más importantes, de hecho parecen olvidar que existen conflictos entre valores, pero como a diario nos enfrentamos a tener que decidir, también nos debemos al ejercicio de reflexionar, de justificar nuestras elecciones y de conocer los bienes en juego, tanto en las decisiones médicas como en las decisiones y preferencias de nuestros pacientes.

Es frecuente constatar que siendo, la bioética un invento típicamente norteamericano, quienes la cultiven, hayan dejado grabado a fuego los cuatro principios a los que se refiere el principialismo de Beauchamp y Childress (7). Sin embargo, la comunidad europea ha levantado cuatro principios que pretenden la misma fuerza vinculante, proveniente de una fundamentación que no descansa en la moral común (*prima Facie*) sino que apelan a identificar los principios como cuatro ideas o valores importantes para la bioética y el bioderecho europeo. Nuestra conclusión es que no son ideas universales y eternas o verdades trascendentales, sino directrices reflexivas y valores importantes en una cultura posconvencional de derechos humanos (8). Estos son los principios de Dignidad, Vulnerabilidad, Integridad Personal y Autonomía. Como se puede ver, en este texto trataremos de introducir un número mayor de principios, entendidos como aquellas proposiciones que pueden orientar nuestro actuar. Hasta el momento, malamente se ha comprendido que

solamente existen cuatro principios en el complejo y desafiante orden moral.

## LOS TEMAS DE LA PREOCUPACIÓN OBSTÉTRICA Y LOS VALORES ÉTICOS

### Los Turnos de Urgencia:

El recuerdo de muchos médicos clínicos que tomaron contacto fugaz con la especialidad, la suelen recordar como una especialidad de urgencias, carreras, mucha sangre y estrés con resultados a veces dolorosos. Siendo en algún sentido cierto, la urgencia obstétrica también es gratificante, desafiante y permite desarrollar habilidades tanto médico-quirúrgicas como de comunicación, empatía, contención y necesariamente de trabajo en equipo. Esto último, no siempre trabajado como exigencia ética ni menos logrado como esfuerzo personal. En los últimos años hemos desarrollado actividades académicas de mayor dedicación para hacer habilitantes las competencias en estos aspectos precarios de la especialidad, como son el acompañamiento en el duelo perinatal y la toma de decisiones ante diagnósticos prenatales incompatibles con la vida, entre otros.

Así descrita, la obstetricia de urgencia no siempre es resuelta por el médico tratante, interiorizado de las particularidades de su paciente, de su biografía y de las condiciones que rodearon este embarazo. Entonces se trabaja con el desconocimiento de preferencias y valores, del grado de capacidad de la paciente y muchas veces esta condición se debe presuponer. En otras, sin contar con exámenes anteriores o planes terapéuticos, hay que tener la claridad, que las decisiones a tomar, cuando no pueden ser compartidas con la paciente o algún acompañante, pueden y deben ser asumidas por el médico que recibe a la paciente y que se transforma de pronto, en su médico tratante. Un olvido de esta obligación es una grave falta ya que el médico, en última instancia, es responsable y tutor de la paciente, si este no lo tiene transitoriamente.

Se ha instalado, progresivamente en el país, la práctica poco saludable para los pacientes y muy rentable para la dirección económica de los prestadores institucionales, de establecer convenios "cerrados" con los médicos *staff*. Así, se incorpora un nuevo elemento de fragilidad en la relación clínica, que debe ser abordado con la debida responsabilidad por quienes asumen el cuidado transitorio de una paciente durante su horario funcionario. El llamado a la reflexión incluye un principio ético básico, que se suma a los anteriores y que es el Principio de No Abandono. Quienes corren con la obligación de gestionar las formas de prestar la atención médica en los horarios señalados, son responsables de facilitar y hacer posible la continuidad de los estudios, los tratamientos y en definitiva, de la atención médica que vele por el bien de los pacientes en condiciones de urgencia.

Decisiones frecuentes en el contexto de la urgencia es por ejemplo, la determinación de medidas en los límites de la viabilidad fetal, que obliga

al ya mencionado trabajo de equipo -en permanente contacto con los neonatólogos- las capacidades reales instaladas, la disponibilidad del recurso humano y la certeza de los diagnósticos, así como ponderar los esfuerzos terapéuticos, la calidad y expectativas de vida.

También nos enfrentamos con frecuencia a la toma de decisiones para interrumpir un embarazo, sin que se haya logrado establecer el tiempo de viabilidad fetal extrauterina (24 semanas). Esto ocurre, por ejemplo, frente a una infección ovular, a una placenta previa, con metrorragia incoercible y que compromete la vida de la madre, o frente a una patología materna que ha desbordado las medidas terapéuticas instaladas. Aquí la obligación médica, apelando a la responsabilidad que le concierne a quien enfrenta el caso particular de determinar el momento oportuno de interrumpir aquel embarazo, radica en la seguridad moral de que su actuación será juzgada en la perspectiva del Principio de Totalidad y del Principio de Doble Efecto. Claramente, estos casos, poco frecuentes en principio, pero altamente estresantes, nunca han caído ni caerán bajo lo que algunos temen, de ser enjuiciados penalmente, ya que la intención, que es la que los propios médicos determinamos, no se compadece con el actuar malicioso, que es el criterio que determina la maldad del acto según el código penal chileno.

En este dilema que enfrenta un residente obstétrico, de dudar sobre la moralidad y también sobre la legitimidad de sus opciones, debe quedar establecida con absoluta claridad la referencia a estos dos principios, más específicos que los mencionados hasta ahora por la bioética norteamericana y provenientes de la tradición anglosajona o europea respectivamente. Por ello, nos tomaremos unas líneas para aclararlos.

**El Principio de Totalidad o Principio Terapéutico** basa su fundamento en el hecho observable que el cuerpo humano es un todo unitario resultante de partes distintas, unificadas entre sí orgánica y jerárquicamente por una existencia única y personal (9). Es el principio que rige toda la terapia médica y quirúrgica. El cirujano que extirpa un órgano está justificado e incluso obligado moralmente, en la medida que esta acción es necesaria para salvaguardar la vida. Tan inmoral sería operar de más como llegar a operar demasiado tarde. Para aplicar este criterio en forma operativa hay que asegurar que el acto médico/quirúrgico:

- Debe estar ordenado al bien de la totalidad del individuo
- Debe ser necesario para salvar el cuerpo
- Esa necesidad no puede ser resuelta de otra manera
- Debe referirse a una necesidad actual
- Se actúa directamente sobre la parte enferma

Además se ha señalado la posibilidad de recurrir al Principio de Doble Efecto.

Este principio reconoce que existen muchas situaciones ante las cuales una acción humana pueden derivar simultáneamente en un efecto bueno y uno malo. Hay criterios que hacen "moralmente aceptable" casos como este, de modo de no paralizarse ante la imposibilidad de optar bien. Es perfectamente lícito actuar cuando:

- La acción buscada sea en sí misma buena, o por lo menos moralmente indiferente. En nuestro caso la acción es la interrupción del embarazo
- Que el efecto bueno sea directamente el buscado por la persona que actúa, tanto en los efectos como la intención. En este caso, salvar a la madre y hacerlo de tal modo que pueda ser salvada la vida del feto si es posible
- Que el efecto bueno debe guardar proporción para justificar la aceptación del efecto malo
- Claridad de la existencia fundamentada de una situación de tal gravedad que justifica actuar en el momento. Esto debido a que sería moralmente reprochable, si por no actuar o hacerlo tardíamente, se pierden las dos vidas ¿Cuándo tomar la decisión de intervenir? Juicio prudente y conocimiento médico actualizado
- Agreguemos que el efecto bueno no debe depender del malo. El que la paciente se mejore depende de que se interrumpa el embarazo y no que el feto muera. Ciertamente ponemos en riesgo grave de morir al feto e incluso sabemos que morirá, pero es el único bien que está a nuestro alcance.

En una perspectiva de análisis moral que considera el objeto, el fin y las circunstancias, diremos que el Objeto del Acto es "interrumpir el embarazo" y la Finalidad del Acto -o lo que se refiere a la intención que mueve al agente a realizar el acto- es mejorar a la madre y procurar salvar al feto. Cuando este objetivo, el de salvar al feto, está muy lejos de conseguirse (por ejemplo por edad gestacional) se llama **Aborto Voluntario Indirecto**.

Se debe reconocer que hay mucha tinta derramada para criticar lo que se denuncia como cierta hipocresía moral, cuando se dice que el Principio del Doble Efecto es una forma encubierta de aborto. Adicionalmente, diremos que mientras no concurren formas serias de derribar esta fundamentación, se seguirá utilizando y justificando el actuar de los profesionales que se enfrenten a una decisión tan seria y compleja. A quienes juzguen sobre la imposibilidad de proteger dos bienes, dos valores o dos vidas en juego, que normalmente no son obstetras, se les sugiere que es mejor guardar un prudente silencio.

#### **La ética del diagnóstico**

En la formación médica de pregrado, en los últimos años, se ha puesto énfasis en el logro de lo que se ha llamado el currículum basado en competencias, diferenciando éstas en varios dominios (clínico, ético-social, científico y salud pública). Cada vez se requiere que, al logro de estas competencias, tributen saberes desde diferentes disciplinas para que se cumpla lo señalado en los perfiles de egreso.

En lo referente a la ética del diagnóstico, no hay un propósito formativo explicitado, sin embargo, se destaca la necesidad de hacerlo éticamente.

Una competencias del dominio clínico señala lo siguiente: "*Formula hipótesis diagnósticas fundamentadas, en pacientes que presentan patologías relevantes, ya sea por frecuencia o gravedad, a través de una comunicación efectiva y acorde a las normas éticas establecidas,*

*haciendo un uso racional de los recursos de apoyo disponibles, diagnóstico basado en un razonamiento clínico y según estándares consensuados de acuerdo a normas establecidas” (10).*

En lo referente a nuestra especialidad, las exigencias son similares en muchos aspectos a las de la ética del diagnóstico en el resto de la medicina. De hecho, el formular una hipótesis diagnóstica tiene una relación directa con las características morales de los médicos que las formulan. Se encuentra de manera indisoluble unido a la práctica de una buena anamnesis, un acucioso examen físico, al conocimiento médico de las patologías y de los exámenes de apoyo disponibles para fundamentar su hipótesis. El proceso diagnóstico exige desplegar habilidades clínicas, comunicacionales, éticas y epidemiológicas, entre otras. En principio, son las mismas sobre las que se pronuncia un juez, al juzgar la buena o mala praxis médica.

El formular un diagnóstico en obstetricia, adquiere ciertas particularidades que no se encuentran en el resto de las especialidades.

En el cuento médico de Daniel Flichtentrei, en el cual se refiere a “La pedagogía de la humillación” (11) se relata la historia de la Dra. Soledad, quien no tocaba a los enfermos, no los escuchaba y no compartía con los familiares. Su objetivo no era el paciente sino la conducta de sus subordinados. A través del lucimiento personal ejercía diariamente un ritual de autolucimiento. Así descrito este proceso del diagnóstico, vemos que no sólo se encuentra bajo el gobierno de valores y virtudes del buen médico (12) sino además debe pasar de la exactitud o veracidad, al valor de la prudencia.

Es importante preguntarse ¿Para qué se hace un diagnóstico? Lain Entralgo (13) identifica cuatro razones: **Saber** (motivo científico); **Ayudar** (motivo humanitario); **Lucrarse** (prestigio personal); y **Contribuir al Orden Social** (consecuencias legales o administrativas)”. En nuestro tiempo, además el mismo diagnóstico opera como un tranquilizante del miedo con que el médico muchas veces enfrenta su incertidumbre y por sobre la necesidad o no de hacerlo, está la defensa contra las demandas legales y la mirada crítica de sus colegas.

Si hiciéramos el ejercicio de preguntarle a nuestros nóveles residentes y becados, por qué se empeñan en hacer un diagnóstico, por ejemplo, de aneuploidía ¿Qué creen que responderían? Si la preocupación está en el centro del bienestar del paciente, sea este la madre o el feto, hay suficiente evidencia de que estos procedimientos, que a diario se realizan en nuestras maternidades, no han sido con frecuencia conversados ni consultados con las madres, entregándoles información no solicitada, de manera inoportuna, acostadas aún en la camilla del ecógrafo, sin compañía o muchas veces, los acompañantes son hijos menores o acompañantes circunstanciales.

Debemos destacar este punto porque aún cuando, por tratarse muchos de ellos, de procedimientos no invasivos y por lo tanto, no están considerados bajo la legislación que obliga a tomar el consentimiento

informado en forma documental a los pacientes que se realizarán procedimientos invasivos, es de toda justicia que al menos, en forma verbal, les sea consultado su parecer. Existe el derecho a saber y también existe el no menos vinculante derecho a no saber. Hay una abundante literatura en torno a la llamada **Introgencia Verbal** (14) en los procesos diagnósticos, en los cuales se destacan los errores médicos producidos por una mala comunicación y desatendiendo un derecho básico y desconocido, que consiste en que no todo lo que surge en el proceso diagnóstico, los pacientes deben ser obligados a conocerlo.

Una parte de la verdad es que el niño tiene una enfermedad. La otra parte de la verdad es que ese niño o niña es un ser humano. Pertenecer al grupo de aquellas personas que por su condición humana de indefensión, enfermedad o anomalía, la sociedad tiene que definir sus deberes hacia ellos. Hoy se clausuran edificios porque no tienen rampa para sillas de rueda o accesos expeditos para discapacitados. Existen estacionamientos especiales y filas en los supermercados, asientos en los aviones, entre otros. Esto quiere decir que en nuestra sociedad, cuando ellos logran tener voz, efectivamente han hecho respetar sus derechos. En la medicina materno-fetal son sus médicos y sus padres, la voz de los discapacitados, que han sido puestos a nuestro cuidado.

A esta práctica de realizar diagnóstico prenatal, se presenta el deber de respetar un principio básico en bioética: **Inviolabilidad de la vida humana**. Un diagnóstico nunca debe ser una sentencia de muerte para nadie.

Un segundo principio es que ante un enfermo determinado, el curarlo suprimiendo al enfermo es una contradicción a la lógica y atenta contra ese principio enunciado anteriormente, de respeto a la vida (indefensa). El empezar a eliminar a toda vida en desventaja será una derrota para la ciencia médica y para el progreso científico así como un retroceso en la humanización de la medicina.

Analizando las técnicas y sus riesgos implícitos, así como también las condiciones de los pacientes y sus indicaciones respectivas (edad materna, antecedentes familiares y preferencias manifestadas, entre otros), creemos que un criterio para un juicio ético debería basarse, con arreglo a la bioética y genética, en buscar “*el bien integral de la persona según su Dignidad Específica*”.

En un artículo relacionado, Dagmar Schmitz (15) sostiene que la ética médica tradicional no resuelve los conflictos sobre las pruebas prenatales y la solicitud de aborto. Schmitz indica que la interrupción selectiva del embarazo plantea problemas distintos a los de la ética médica. En primer lugar, no está claro quién es el paciente en este encuentro clínico ¿Es la mujer embarazada sola, o es el embrión o el feto también el que debe entenderse como un paciente? En segundo lugar, no es evidente que la interrupción del embarazo como una práctica médica tienda a promover el bien del paciente.

En cualquier caso es evidente que la ética médica tradicional, basada en los principios mencionados, ya no se considera válida por todos los

diferentes "actores sociales" para resolver estos dilemas desde dentro de la propia medicina. Esta ética médica se enfrenta a la normatividad moral que proviene de otras formas de comprender los límites y los alcances de la autonomía de la mujer frente a estas decisiones. Nos enfrentamos a una discusión largamente postergada y relacionada con la posibilidad de que los médicos aceptemos una fuente de moralidad externa a la medicina. La bioética tiene que ser la base de la evaluación de si debe establecerse un marco normativo coherente y viable para decisiones como estas. No obstante, mientras la discusión ya está instalada, nos ha parecido de toda lógica que una forma de aportar a la discusión, sea el destacar experiencias en torno a las prácticas médicas que serán enjuiciadas y debatidas en esta nueva comprensión de lo bueno y lo justo. A esto creemos que colaboran las experiencias ampliamente documentadas, de los cuidados paliativos prenatales, tanto en el país como en el extranjero.

Los trabajos realizados en este tema explican que sea cual sea la decisión que tomen los padres, deben contar con un cuidado prenatal, que ofrezca contención emocional, soporte institucional posterior al diagnóstico, alternativas concretas de cuidado y formas de acompañamiento que se hagan cargo de la complejidad y profundidad antropológica que implica una situación de vida como la descrita. Esta obligación deviene de los principios éticos de no abandono y de incondicionalidad de la ayuda médica. Las dos experiencias institucionales más sistemáticas que se han conocido en nuestro medio, provienen de sendos equipos de trabajo, multiprofesionales e interdisciplinarios, de los hospitales clínicos de la Universidad de Chile y de la Pontificia Universidad Católica. En el primero, a través de lo comunicado en su trabajo en el Consultorio de Asistencia Perinatal (16) y en el segundo en la experiencia de su programa aCompañar-es (17).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. The Goals of Medicine: Setting New Priorities Hastings Center Report 26, no. 6 (1996).
2. Ana Escribar, La hermenéutica fenomenológica y los fundamentos del método deliberativo en Bioética. U. de Chile 2014.
3. Cristóbal Holzapfel, A la búsqueda del sentido. Editorial Sudamericana, Santiago de Chile, 2005.
4. <http://qkdelgado.wordpress.com/cuidado-sorge/> octubre 2014.
5. Acevedo Guerra, Jorge. Cristóbal Holzapfel, A la búsqueda del sentido. Rev. filos. [online]. 2006, vol.62 [citado 2014-10-16], pp. 163-166.
6. Lévinas. Ética e infinito. Madrid, A. Machado Libros, S.A., 2000. Pág.80.
7. Beauchamp and Childress; Principles Biomedical Ethics, OUP, 5th edition 2001.
8. Solbakk, JH. The principle of respect for human vulnerability and global bioethics. In: Chadwick R, ten Have H and Meslin E. (Eds), 2011, Health Care Ethics in an Era of Globalisation, SAGE.
9. Dahl J, Kemp P. Basic Ethical Principles in European Bioethics and Law.: Institut Borja de Bioética / Centre for Ethics and Law; Barcelona, 2000. 2 vols. Apuntes generados a partir de esta obra por Dr. Francesc Torralba Roselló pág 8. Historia de la bioética; Propuesta de principios europeos de bioética.
10. Revisión curricular y ajuste de competencias y Subcompetencias Comisión Escuela de Medicina-Facultad de Medicina Universidad de Chile, Compilado Agosto 2014
11. Daniel Flichtentrei "El Pase de Sala", una pedagogía de la humillación, en intramed.news. Oct 2014.
12. González de Rivera y Revuelta, J.L. Psiquis, 1996; 17(6):263-278.
13. Lain Entralgo, P.: El diagnóstico médico. Historia y teoría. Salvat, Barcelona, 1982.
14. Agrest, Alberto "Iatrogenia verbal y gestual". <http://www.errorenmedicina.anm.edu.ar> Junio 2006. CIE. Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires.
15. Schmitz, D. Terminating pregnancy after prenatal diagnosis-with a little help of professional ethics? J Med Ethics 2012;38:399-402.
16. Valenzuela F. P, Ahumada G.S, González A. AM, Quezada V.C, Valenzuela P.S, Sougarret S.AM, Asistencia a padres de embarazos con recién nacidos con problemas vitales. Rev. chil. obstet. ginecol. v.68 n.3 Santiago 2003.
17. <http://xn--acompaar-es-6db.cl/wp/> Consultado 18-10-2014.

El autor declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

# PADE

PROGRAMA DE ACTUALIZACIÓN  
Y DESARROLLO PARA EJECUTIVOS  
EN LA ALTA DIRECCIÓN DE HOSPITALES

**Abril 2015 - Enero 2016  
(semipresencial)**

Directores: Dr. Emilio Santelices y Dr. Marcos Vergara

**Dirigido a profesionales que se desempeñen o deseen desempeñarse como:**

- Directores, subdirectores y jefes de servicios clínicos en establecimientos de salud públicos, privados, universitarios e institucionales.
- Jefaturas de enfermería y de unidades de apoyo diagnóstico y terapéutico.
- Jefes de servicios de apoyo.

CONTENIDOS

**La dirección hospitalaria:** Gestionado con visión estratégica. Introducción al taller de proyectos. Dirección hospitalaria y de servicios clínicos.

**Las funciones críticas de apoyo a al gestión hospitalaria.** Soporte a la producción de servicios críticos, finanzas y centros de responsabilidad, presupuestación y control de, gestión tecnologías, de información y sistemas de abastecimiento.

**Las funciones críticas de apoyo a la gestión hospitalaria: organización y recursos humanos.** Comportamiento organizacional, clima y cultura organizacional, desarrollo de competencias del ejecutivo, comunicación efectiva, liderazgo, negociación, legislación laboral reciente, marco jurídico administrativo de los hospitales públicos, autogestión hospitalaria.

**La prestación de servicios clínicos:** Los clientes: mecanismos de compra, definición de productos y tarificación gestión de la producción. Dirección médica, gestión de la calidad, guías clínicas y protocolos, evaluación de costo-efectividad.

**Taller permanente de proyecto**

DOCENTES

**Ing. Francisc Moreau**

Ing. César Oyarzo  
Psi. Ligia Bisama  
Psi. Juan Yáñez  
Dr. Oscar Arteaga  
Dr. Marcos Vergara  
Ing. Juan Carlos Lucero  
Ing. Fernando Besser  
Ing. Helen Sotomayor  
Dra. Liliana Escobar  
Dr. Juan Margozzini

Ab. Ricardo Sateler  
Sra. Pilar Arraño  
E.U. Carmen Nachar  
Dr. Manuel Inostroza  
Dr. Rodrigo Salinas  
Ing. Rony Lenz  
Dra. May Chomali  
Dr. Emilio Santelices  
Dr. Felipe Solar  
Sr. Patricio Lagos  
Ing. Marcela Maass

Sr. Ernesto Nachar  
Sra. Erika Céspedes  
Dr. Fernando Muñoz  
Ing. Marcela Guzmán  
Sr. Cristian Valdivia  
Sr. René Canave  
Dr. Armando Ortíz  
EU. Sonia Abad  
Dr. José Luis Santelices  
Ing. María Jesús Canelo  
Dra. Francisca Rodríguez

## Informaciones e Inscripciones

Fonos: 56(2) 26103250 - 26103255 - [da@clinicalascondes.cl](mailto:da@clinicalascondes.cl)  
[http://www.clc.cl/area\\_academica/area\\_academica.aspx](http://www.clc.cl/area_academica/area_academica.aspx)

Fono: 56(2) 29786955 - [mjpuga@med.uchile.cl](mailto:mjpuga@med.uchile.cl)  
[www.saludpublica.uchile.cl](http://www.saludpublica.uchile.cl)



# CURSO INTERNACIONAL

# UROLOGIA FEMENINA 2015

Curso Internacional Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine & Urogenital Reconstruction (SUFU)



## Invitados Internacionales

### Dr. Victor W. Nitti

Professor of Urology and OB/Gyn  
Vice Chairman Department of Urology  
Director of Female Pelvic Medicine and Reconstructive Surgery  
NYU Langone Medical Center, New York. USA

### Dr. Eric S. Rovner

Professor of Urology  
Presidente SUFU  
Director Section of Voiding Dysfunction and Female Urology  
Department of Urology  
Medical University of South Carolina  
Charleston, South Carolina. USA

### Dr. Christian J. Winters

Professor and Chairman  
Department of Urology  
Louisiana State University Health Sciences Center  
New Orleans. USA

### Dr. Philippe Zimmern

Professor of Urology  
Department of Urology  
UT Southwestern Medical Center  
Dallas, Texas. USA

## 8 y 9 de enero 2015

AUDITORIO DR. MAURICIO WAINER NORMAN  
Lo Fontecilla 441 Las Condes - Santiago

### Directores

**Dr. Raul Valdevenito S.**  
**Dr. Humberto Chiang M.**

### Organizan

- Departamento Urología CLC
- Centro de Especialidades Piso Pélvico (CEPP) CLC
- Dirección Académica CLC
- Sociedad Chilena de Uroginecología y Piso Pélvico (SODUP)

### Patrocinan

- Sociedad Chilena de Urología
- Sociedad Chilena de Ginecología y Obstetricia
- Universidad de Chile, Facultad de Medicina

### Valores

Médicos \$70.000  
Becados \$30.000

ESTACIONAMIENTO LIBERADO

## INFORMACIÓN E INSCRIPCIONES

Dirección Académica, Clínica Las Condes. Lo Fontecilla 441, Las Condes.  
Teléfonos (56-2) 26103255 - 26103250 Fax: (56-2) 26103151  
E-mail: da@clc.cl [www.clc.cl/area-academica](http://www.clc.cl/area-academica)



Vivir más

# DIAGNÓSTICO PRENATAL: CASOS CLÍNICOS

## PRENATAL DIAGNOSIS: CLINICAL CASES

DR. HERNÁN MUÑOZ S. (1), DR. CARLOS DÍAZ M. (1), DR. EDUARDO SEPÚLVEDA S. (1), DRA. XIMENA ORTEGA F. (2), DRA. FANNY CORTÉS M. (3)

1. Departamento de Ginecología y Obstetricia. Imágenes y Pediatría. Clínica Las Condes.
2. Departamento de Diagnóstico por Imágenes. Clínica Las Condes.
3. Departamento de Pediatría. Clínica Las Condes.

Email: hmunoz@clc.cl

### RESUMEN

*Se comentan dos casos clínicos y se describe la utilidad de los métodos de imágenes en el diagnóstico prenatal de malformaciones así como del apoyo a procedimientos invasivos. Las técnicas de imágenes y en especial las de biología molecular, han tenido un sorprendente avance en los últimos años, con lo que el diagnóstico preciso incluido la del gen alterado, es posible realizarlo antes del nacimiento. En el futuro cercano será posible realizar in utero y de manera no invasiva, el diagnóstico de muchas otras enfermedades que se expresan en el periodo perinatal.*

*Palabras clave: Diagnóstico prenatal, apert, vasos tortuosos.*

### SUMMARY

*Two clinical cases and the utility of diagnostic images are described. This techniques and molecular biology have advanced importantly during last decades. In next years, new abnormal genetic conditions as well as many other diseases expressed in the perinatal period, will be diagnosed with non invasive procedures during intrauterine life.*

*Key words: Prenatal diagnosis, apert syndrome, arterial tortuosity syndrome.*

### INTRODUCCIÓN

Las malformaciones congénitas tienen una prevalencia aproximada de 2-4% en los recién nacidos (1) y son responsables del 40% de las muertes perinatales (2). Son además una causa importante de morbilidad y representan un elevado costo para su tratamiento y rehabilitación.

Los métodos de imágenes, en especial el ultrasonido, representan la herramienta más importante en el diagnóstico de malformaciones congénitas (3). En la última década, otros métodos de imágenes como resonancia magnética, TAC helicoidal y las técnicas de biología molecular, se han incorporado como métodos diagnósticos de malformaciones durante el período prenatal (4).

Se presentan dos casos clínicos que ilustran el estado actual de las técnicas utilizadas en el diagnóstico prenatal.

### CASO 1

Paciente de 38 años, múltipara de uno, sin antecedentes personales o familiares, cursando embarazo de 23 semanas, consulta para segunda opinión por craneosinostosis fetal.

La evaluación ultrasonográfica muestra una leve asimetría del cráneo en planos axiales y coronales, sugerentes de craneosinostosis coronal (figuras 1 y 2). La reconstrucción 3D (figura 3a y b) y la

### FIGURA 1. ULTRASONIDO PLANO AXIAL TRANSVENTRICULAR



Figura 1. Se observa deformidad anterior en relación a sutura coronal.

### FIGURA 2. ULTRASONIDO PLANO CORONAL



Figura 2. Se observa deformidad en relación a suturas coronales.

### FIGURA 3. RECONSTRUCCIÓN 3D DE CARA Y CRÁNEO

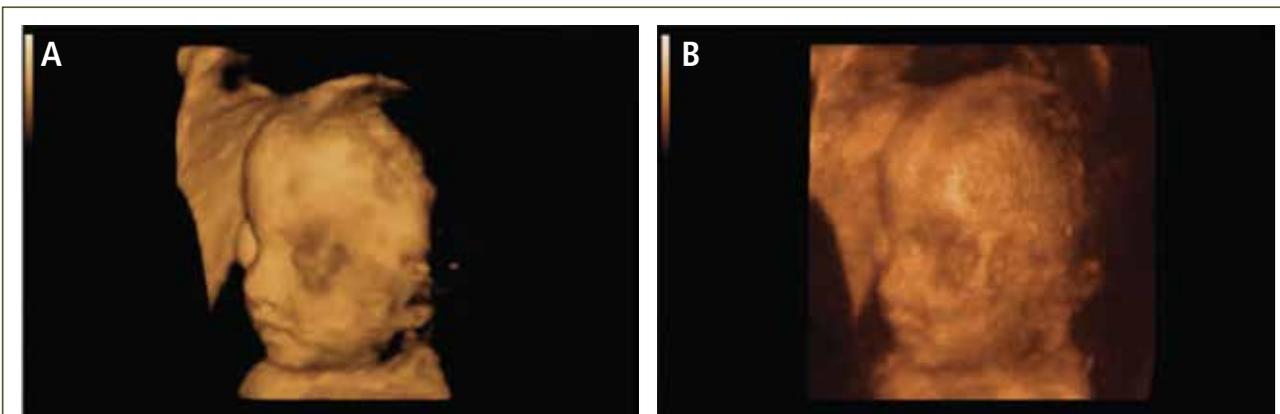


Figura 3. a) Modo de superficie, se observa cara con depresión de la parte media y ptosis palpebral, ausencia de suturas coronales. b) Modo de rayos x, ausencia de suturas coronales.

resonancia magnética confirmaron los hallazgos (figura 4). En ambas extremidades se encontraron fusión de los dedos compatibles con sindactilia (figura 5 a y b), todos hallazgos sugerentes de Síndrome de Apert.

Se realizó amniocentesis para diagnóstico molecular de craneosinostosis que reveló mutación del gen FGFR2, compatible con Síndrome de Apert.

El Síndrome de Apert, también llamado acrocéfalo sindactilia, se caracteriza por turricefalia debido al cierre prematuro de las suturas coronales, frente prominente y braquisindactilia de severidad variable de manos y pies (5). En el 10% de los casos puede estar asociado a otras malformaciones (6-9) y se origina por una mutación del gen que codifica el receptor del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR2) (10).

El diagnóstico diferencial incluye otras enfermedades relacionadas con diferentes mutaciones del gen FGFR2 y que se presentan también con craneosinostosis. Entre éstas se incluyen los síndromes de Pfeiffer, de Crouzon y de Carpenter (11).

El diagnóstico molecular de esta condición se puede realizar mediante el estudio de la mutación del gen FGFR2 en ADN fetal (12).

El pronóstico de esta enfermedad está asociado a un 50% de riesgo de retardo mental en grado variable (13). En el largo plazo se puede presentar obstrucción de la vía aérea alta y dificultades motoras asociadas a la sindactilia. La cirugía plástica juega un importante rol en la reparación de las dismorfias faciales.

En cuanto al riesgo de recurrencia, si bien la mayoría de los casos son esporádicos tiene una herencia autosómica dominante con una probabilidad de hijos afectados de un 50% (14).

**FIGURA 4. RESONANCIA MAGNÉTICA**

Figura 4. Plano coronal, se observa deformidad en relación a suturas coronales.

## CASO 2

Paciente de 29 años multipara de uno, cursando gestación de 38 semanas, es referida para resolución del embarazo con diagnóstico de atresia esofágica y polihidroamnios.

Se realizó evaluación ultrasonográfica que confirmó polihidroamnios y estómago de pequeño tamaño, sin otras alteraciones morfológicas. Esto sugiere una probable atresia esofágica con fístula y vía aérea superior normal (figuras 6 y 7). El cariograma mediante cordocentesis fue normal.

Se realizó interrupción del embarazo con recién nacido sin malformaciones aparentes y con pasaje adecuado de sonda nasogástrica, lo que descartó atresia esofágica.

El RN evolucionó en malas condiciones con insuficiencia respiratoria que requirió ventilación mecánica con buena respuesta evolucionando con bajos requerimientos de oxígeno, por lo que se intentó desconexión sin éxito ya que volvió a caer en insuficiencia respiratoria. Este hecho llevó a plantear una probable obstrucción de la vía aérea superior.

La evaluación con angiografía (figura 8), angio resonancia (figura 9 a y b) y TAC helicoidal descartaron la obstrucción de vía aérea superior, mostrando

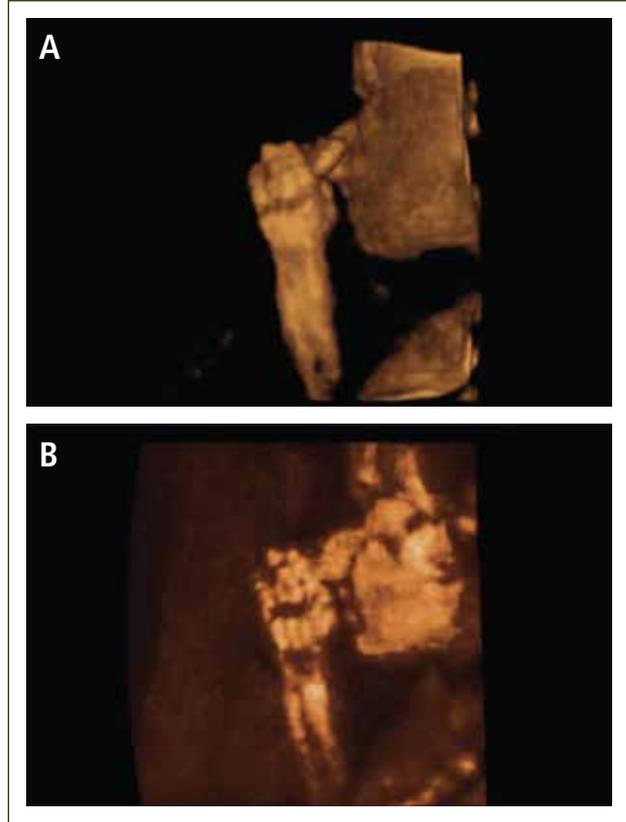
**FIGURA 5. RECONSTRUCCIÓN 3D DE MANOS**

Figura 5. a) Modo de superficie, se observa sindactilia. b) Modo de rayos x, sindactilia.

en cambio que los vasos del cuello y la arteria aorta son tortuosos así como un aumento de tamaño de las arterias mamarias externas (figura 10 a y b). Todos estos hallazgos hicieron plantear el Síndrome de Vasos Tortuosos; una rara enfermedad caracterizada por dilatación, elongación y tortuosidad de los vasos sanguíneos arteriales de mediano y gran tamaño (15). Se asocia además con otras dismorfias que incluyen cara elongada, blefarofimosis, micrognatia y alteraciones del tejido conectivo como piel extensible, híper laxitud de extremidades y aracnodactilia (16).

Estos hechos están causados por una fragmentación de la membrana elástica interna y de las fibras elásticas de la túnica media de las arterias de gran tamaño (17, 18).

El origen de esta enfermedad está dado por una mutación del gen SLC2A10, que codifica para el transportador de glucosa GLUT 10 (19) lo que genera un aumento de decorina que, a su vez, inhibe a TGFβ, provocando una *up regulation* de TGFβ, que resulta en una inhibición de la matriz extracelular en especial de la elastogénesis (20). El gen SLC2A10 está situado en el cromosoma 20 q13 (21).

El diagnóstico de esta infrecuente condición, se sospecha frente a polihidroamnios y la ausencia de alteraciones metabólicas, malformaciones

### FIGURA 6. ULTRASONIDO PLANO AXIAL DEL ABDOMEN



Figura 6. Se observa polihidroamnios y estómago de pequeño tamaño.

### FIGURA 7. ULTRASONIDO PLANO AXIAL DE LA CARA EN MULTICORTE

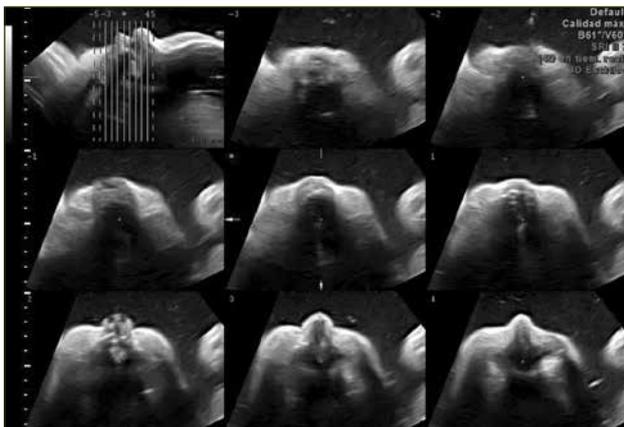


Figura 7. Se observa integridad anatómica de coanas y boca.

### FIGURA 8. ANGIOGRAFÍA



Figura 8. Vasos del cuello y aorta se observan tortuosos.

### FIGURA 9. ANGIO RESONANCIA



Figura 9. a) Plano coronal de tórax, vasos del cuello y aorta se observan tortuosos. b) Plano sagital de tórax, se observa aorta tortuosa.

FIGURA 10. ANGIO TAC

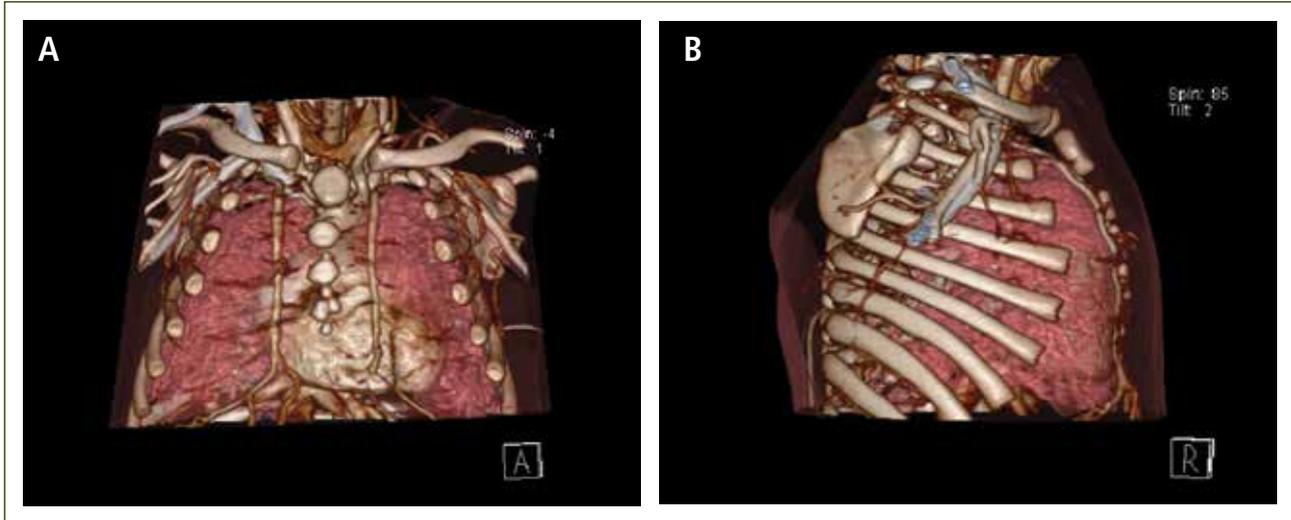


Figura 10. Arteria mamaria externa aumentada de tamaño. a) Visión frontal. b) Visión lateral.

digestivas o del sistema nervioso central y se objetiva con resonancia magnética o angio TAC que muestra la presencia de vasos tortuosos.

El diagnóstico diferencial incluye otras enfermedades con vasos tortuosos y aneurismas como el Síndrome de Loays-Dietz y algunas formas recesivas de *cutis laxa* (22-25).

El pronóstico es reservado ya que los pacientes tienen tendencia a la formación de aneurismas, disección de grandes vasos y alteraciones isquémicas, lo que determina una supervivencia menor del 60% a 5 años (26).

Esta enfermedad de condición autosómica recesiva tiene un riesgo de recurrencia de 25% (15,16).

Las técnicas de imágenes y en especial las de biología molecular, han tenido un sorprendente avance en los últimos años, con lo que el diagnóstico preciso incluido la del gen alterado, es posible realizarlo antes del nacimiento. En el futuro cercano será posible realizar *in utero*, y en forma no invasiva, el diagnóstico de todas las enfermedades que se expresan en el período perinatal.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ewigman BG, Crane JP, Firgoletto FD, LeFevre ML, Bain RP, McNellis D, and the RADIUS Study Group. Effect of prenatal ultrasound screening on perinatal outcome. *N Engl J Med.* 1993; 329:821-827.
2. McCormick MC. The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. *N Engl J Med* 1985;312:82-90.
3. Grandjean H, Larroque D, Levi S, and the Eurofetus team. The performance of routine ultrasonographic screening of pregnancies in the Eurofetus study. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 446-454.
4. Muñoz H., Aiello H, Ortega X., Pietrani M, Guerra D., Herrera M., Prayer D. Consenso Latinoamericano sobre Resonancia Magnética Fetal. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología.* Vol 78. 2: pp. 139-142- 2013.
5. Apert, M. E. De L'acrocephalo syndactylie. *Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris* 23: 1310-1330, 1906.
6. Cohen, M. M., Jr., Kreiborg, S. Visceral anomalies in the Apert, syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 45: 758-760, 1993.
7. Cohen, M. M., Jr., Kreiborg, S. Hands and feet in the Apert, syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 57: 82-96, 1995.
8. Cohen, M. M., Jr., Kreiborg, S. The central nervous system in the Apert, syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 35: 36-45, 1990.
9. Cohen, M. M., Jr., Kreiborg, S. Cutaneous manifestations of Apert, syndrome, (LePer) *Am. J. Med. Genet.* 58: 94-96,) 1995.
10. Mantilla Capacho, J. M., Arnaud, L., DiazA Rodriguez, M., BarrosANunez, P. Apert syndrome with preaxial polydactyly showing the typical mutation Ser252Trp in the FGFR2 gene. *Genet. Counsel.* 16: 403A406, 2005.
11. Cohen, M. M., Jr. Genetic perspectives on craniosynostosis and síndromes with craniosynostosis. *J. Neurosurg.* 47: 886-898, 1977.
12. Chang, C.AC., Tsai, F.AJ., Tsai, H.AD., Tsai, C.AH., Hsieh, Y.AY., lee, C.AC., et al. Prenatal diagnosis of Apert syndrome. *Prenatal Diag.* 18: 621- 625, 1998.
13. Khong, J. J., Anderson, P., Gray, T. L., Hammerton, M., Selva, D., David, D. Ophthalmic findings in Apert síndrome prior to craniofacial surgery. *Am. J.Ophthal.* 142: 328-330, 2006.
14. Roberts, K. B., Hall, J. G. Aperts, acrocephalo syndactyly in mother and daughter: cleft palate in the mother. *Birth Defects Orig. Art. Ser. VII (7):* 262-264, 1971.
15. Franceschini P, Guala A., Licata, D. G. Cara D. and Franceschini, D.. Arterial Tortuosity Syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 91:141-143, 2000.
16. Callewaert B:L., A. Willaert A., Kerstjens-Frederikse W.S., et als. Arterial Tortuosity Syndrome: Clinical and Molecular Findings in 12 Newly Identified Families. *Hum Mutat* 29(1), 150-158, 2008.
17. Rivera IR, Gomes L, Moises VA, Silva CC, Andrade JL, Carvalho AC. 2000. Multiple arterial anomalies in the newborn infant. Echocardiographic and angiographic diagnosis. *Arq Bras Cardiol* 75:137-144.
18. Welch JP, Aterman K, Day E, Roy DL. 1971. Familial aggregation of a "new" connective-tissue disorder: a nosologic problem. *Birth Defects Orig Artic Ser* 7:204-213.
19. Coucke PJ, Willaert A, Wessels MW, Callewaert B, Zoppi N, De Backer J, Fox JE, et al. 2006. Mutations in the facilitative glucose transporter GLUT10 alter angiogenesis and cause arterial tortuosity syndrome. *Nat Genet* 38:452-457.
20. Huang R, Merrilees MJ, Braun K, Beaumont B, Lemire J, Clowes AW, Hinek A, Wight TN. 2006. Inhibition of versican synthesis by antisense HUMAN MUTATION 29(1), 150^158, 2008 157 Human Mutation DOI 10.1002 / humu alters smooth muscle cell phenotype and induces elastic fiber formation in vitro and in neointima after vessel injury. *Circ Res* 98:370-377.
21. McVie-Wylie AJ, Lamson DR, Chen YT. 2001. Molecular cloning of a novel member of the GLUT family of transporters, SLC2a10 (GLUT10), localized on chromosome 20q13.1: a candidate gene for NIDDM susceptibility. *Genomics* 72:113-117.
22. Huchtagowder V, Sausgruber N, Kim KH, Angle B, Marmorstein LY, Urban Z. 2006. Fibulin-4: a novel gene for an autosomal recessive cutis laxa syndrome. *Am J Hum Genet* 78:1075-1080.
23. Loeyls B, Van Maldergem L, Mortier G, Coucke P, Gerniers S, Naeyaert JM, et al. 2002. Homozygosity for a missense mutation in fibulin-5 (FBLN5) results in a severe form of cutis laxa. *Hum Mol Genet* 11:2113-2118.
24. Loeyls BL, Chen J, Neptune ER, Judge DP, Podowski M, Holm T, et al. 2005. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet* 37:275-281.
25. Loeyls BL, Schwarze U, Holm T, Callewaert BL, Thomas GH, Pannu H, et al. 2006. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *N Engl J Med* 355:788-798.
26. Wessels MW, Catsman-Berreoets CE, Mancini GM, Breuning MH, Hoogeboom JJ, Stroink H, et al. PJ. 2004. Three new families with arterial tortuosity syndrome. *Am J Med Genet A* 131:134-143.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

LA BIBLIOTECA COCHRANE PLUS



# AGENTES PROGESTACIONALES PARA EL TRATAMIENTO DE LA AMENAZA DE TRABAJO DE PARTO PREMATURO O DEL TRABAJO DE PARTO PREMATURO ESTABLECIDO

Cómo citar la revisión: Agentes progestacionales para el tratamiento de la amenaza de trabajo de parto prematuro o del trabajo de parto prematuro establecido (Revisión Cochrane traducida). Cochrane Database of Systematic Reviews 2014 Issue 1. Art. No.: CD006770. DOI: 10.1002/14651858.CD006770

## RESUMEN

### Antecedentes

La prematuridad no solamente es la causa principal de morbilidad y mortalidad perinatal sino que se asocia con daños a largo plazo. Estudios de diversos agentes tocolíticos han mostrado resultados mixtos con escaso efecto en la mejoría de la duración del embarazo y datos insuficientes para confirmar un efecto beneficioso definitivo sobre la morbilidad o la mortalidad neonatal. Es conocido que la progesterona tiene un efecto inhibitorio sobre la contractilidad uterina y se considera que desempeña una función clave en el mantenimiento del embarazo hasta el término.

### Objetivos

Determinar si el uso de agentes progestacionales es efectivo como una forma de tratamiento o tratamiento adyuvante para las mujeres con amenaza de trabajo de parto prematuro o con trabajo de parto prematuro establecido con membranas intactas.

### Métodos de búsqueda

Se hicieron búsquedas en el Registro de Ensayos del Grupo Cochrane de Embarazo y Parto (Cochrane Pregnancy and Childbirth Group) (31 de agosto de 2013), CENTRAL (The Cochrane Library 2013, número 10),

MEDLINE (1966 hasta el 31 de agosto de 2013) y en Embase (1974 hasta el 31 de agosto de 2013). Se verificaron las listas de referencias de todos los estudios incluidos para identificar estudios adicionales y se estableció comunicación con los autores y la industria farmacéutica.

### Criterios de selección

Ensayos controlados aleatorios que comparen agentes progestacionales, administrados solos o en combinación con otros tocolíticos, con un grupo control al que se le administró un tocolítico diferente, placebo o ningún tratamiento, para el tratamiento del trabajo de parto prematuro.

### Obtención y análisis de los datos

Dos revisores de forma independiente extrajeron los datos y evaluaron la calidad de los ensayos.

### Resultados principales

En esta revisión se incluyeron ocho estudios con 563 pacientes, pero solamente siete estudios con 538 pacientes aportaron datos para los análisis. Existen algunos datos que indican que el uso de agentes progestacionales da lugar a una reducción de los partos prematuros con menos de 37 semanas de gestación y a un aumento del peso al nacer.

La administración de un agente progestacional también puede reducir la frecuencia de las contracciones uterinas, prolongar el embarazo y atenuar el acortamiento del cuello uterino. Sin embargo, el análisis se vio limitado por el número relativamente pequeño de estudios disponibles. El poder del metanálisis también fue limitado por las variaciones en los tipos, las dosis y las vías de administración de la progesterona.

### Conclusiones de los autores

No hay pruebas suficientes para recomendar los agentes progestacionales como tocolíticos para las pacientes con trabajo de parto prematuro.

## RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

### Uso de progesterona para el tratamiento del trabajo de parto prematuro

El parto prematuro se asocia con diversos problemas médicos para el recién nacido que incluyen la muerte y problemas de salud a largo plazo. Los padres de los recién nacidos prematuros pueden experimentar conmoción emocional y los costos económicos son elevados para los sistemas de asistencia sanitaria. Se han utilizado diversos fármacos para retrasar el inicio del trabajo de parto y prevenir los partos prematuros, pero han tenido un éxito limitado. Algunos de los fármacos tienen

efectos secundarios. Se sabe que la progesterona es una hormona que suprime la actividad uterina y mantiene el útero inactivo hasta el término. Los fármacos con acción similar a la de esta hormona (agentes progestacionales) se probaron por primera vez a fines de los años cincuenta, aunque luego el interés disminuyó. Recientemente se han publicado nuevos ensayos que estudian el uso de agentes progestacionales para la prevención y el tratamiento del trabajo de parto prematuro. Esta revisión de la bibliografía encontró ocho ensayos controlados aleatorios que incluyeron a 563 pacientes, pero solamente siete estudios con 538 pacientes con amenaza de trabajo de parto prematuro o trabajo de parto prematuro establecido con membranas intactas contribuyeron con datos a esta revisión actualizada. Cuatro ensayos compararon el uso de agentes progestacionales versus placebo en pacientes tratadas de forma concurrente con otro fármaco para reducir las contracciones uterinas (agente tocolítico). La progesterona se administró de forma independiente en los otros cuatro ensayos comparada con otros agentes tocolíticos o placebo. Pruebas limitadas indican que la administración de una progesterona como tratamiento adyuvante puede reducir los partos prematuros con menos de 37 semanas de gestación y aumentar el peso al nacer. No hay pruebas suficientes a partir de los siete estudios pequeños que contribuyeron con datos para recomendar los agentes progestacionales como un agente tocolítico en las pacientes que se presentaban con trabajo de parto prematuro.



# COMBINACIÓN DE AGENTES TOCOLÍTICOS PARA LA INHIBICIÓN DEL TRABAJO DE PARTO PREMATURO



Cómo citar la revisión: Combinación de agentes tocolíticos para la inhibición del trabajo de parto prematuro (Revision Cochrane traducida). Cochrane Database of Systematic Reviews 2014 Issue 7. Art. No.: CD006169. DOI: 10.1002/14651858.CD006169

## RESUMEN

### Antecedentes

El parto prematuro representa la causa más importante por sí sola de mortalidad y morbilidad en los recién nacidos y una causa principal de morbilidad en las embarazadas. Los agentes tocolíticos incluyen una variedad amplia de fármacos que pueden inhibir el trabajo de parto para prolongar el embarazo. La administración de estos agentes puede hacer que se gane tiempo para permitir que el feto madure más antes de nacer, permitir la administración de corticosteroides prenatales para la maduración pulmonar y proporcionar tiempo para el traslado intrauterino a un hospital con unidad de cuidados intensivos neonatales. Sin embargo, algunos fármacos tocolíticos se asocian con efectos secundarios graves. Las combinaciones de fármacos tocolíticos pueden ser más eficaces que los agentes tocolíticos solos o ninguna intervención, sin afectar negativamente a la madre ni al recién nacido.

### Objetivos

Evaluar los efectos sobre los resultados maternos, fetales y neonatales de cualquier combinación de fármacos tocolíticos para el tratamiento del trabajo de parto prematuro en comparación con otro tratamiento, ningún tratamiento o placebo.

### Estrategia de búsqueda

Se hicieron búsquedas en el registro de ensayos del Grupo Cochrane de Embarazo y Parto (Cochrane Pregnancy and Childbirth Group) (31 de enero de 2014) y en las listas de referencias de estudios recuperados.

### Criterios de selección

Se incluyeron los ensayos controlados aleatorios que compararon una combinación de agentes tocolíticos, administrados por cualquier vía o cualquier dosis, para inhibir el trabajo de parto prematuro versus otro tratamiento (que incluye otras combinaciones de tocolíticos o tocolíticos únicos), ninguna intervención o placebo.

### Obtención y análisis de los datos

Dos autores de la revisión de manera independiente evaluaron los informes de los estudios para ver su elegibilidad, extrajeron los datos y evaluaron el riesgo de sesgo.

### Resultados principales

Once estudios cumplieron los criterios de inclusión. Dos estudios no informaron datos de resultados relevantes para la revisión, por lo que los resultados de la revisión se basan en nueve ensayos que contribuyeron

con datos. Los resultados primarios fueron mortalidad perinatal, resultados maternos o infantiles graves, reacciones farmacológicas adversas, parto antes de las 48 horas de ingreso al ensayo, parto antes de las 34 semanas de gestación y parto prematuro sin completar un ciclo completo de esteroides prenatales antes de las 24 horas de que se produzca el parto. La calidad de las pruebas de los ensayos incluidos fue mixta; solamente tres ensayos fueron controlados con placebo. Los ensayos incluidos examinaron siete comparaciones diferentes: ritodrina intravenosa más magnesio oral o intravenoso (sulfato o gluconato) versus ritodrina intravenosa sola (tres ensayos, 231 embarazadas); ritodrina intravenosa más supositorios de indometacina versus ritodrina intravenosa sola (un ensayo, 208 embarazadas); ritodrina intravenosa más progesterona vaginal versus ritodrina intravenosa sola (un ensayo, 83 embarazadas); sulfato de hexoprenalina intravenoso más clorhidrato de magnesio intravenoso versus sulfato de hexoprenalina intravenoso solo (un ensayo, 24 embarazadas); fenoterol intravenoso más naproxeno oral versus fenoterol intravenoso solo (un ensayo, 72 embarazadas); pentoxifilina oral más sulfato de magnesio intravenoso más fenoterol intravenoso versus sulfato de magnesio intravenoso más fenoterol intravenoso (un ensayo, 125 embarazadas); y terbutalina intravenosa más metoprolol oral versus terbutalina intravenosa sola (un ensayo, 17 embarazadas). Pocos estudios con números pequeños de embarazadas estuvieron disponibles para cada comparación, por lo que en el metanálisis se agruparon datos muy escasos. Los ensayos no informaron muchos de los resultados primarios. Tres ensayos examinaron ritodrina intravenosa más magnesio oral o intravenoso (sulfato o gluconato) en comparación con ritodrina intravenosa sola. Un estudio con 41 embarazadas informó más reacciones farmacológicas adversas en los grupos que recibieron tocolíticos combinados (cociente de riesgos [CR] 7,79; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,11 a 54,80). Dos ensayos informaron la interrupción del tratamiento debido a efectos secundarios graves (los resultados no se combinaron debido a heterogeneidad estadística alta,  $I^2 = 83\%$ ); un ensayo informó un aumento en los efectos secundarios graves en el grupo que recibió ritodrina intravenosa sola (CR 7,79; IC del 95%: 1,11 a 54,80; 41 embarazadas); en el otro ensayo, no hubo diferencias claras entre los grupos (CR 0,23; IC del 95%: 0,03 a 1,97; 107 embarazadas). No se informaron otros resultados primarios. Un ensayo evaluó ritodrina intravenosa más supositorios de indometacina versus ritodrina intravenosa sola. No hubo diferencias significativas entre los grupos para la mortalidad perinatal o la morbilidad neonatal grave. No se informaron resultados de otros resultados primarios. No hubo diferencias significativas entre los grupos que recibieron ritodrina intravenosa más progesterona vaginal en comparación con ritodrina intravenosa sola en la mayoría de los resultados informados, aunque el período de latencia (tiempo desde el reclutamiento hasta el parto) aumentó en el grupo que recibió la combinación de tocolíticos. Para otras combinaciones de agentes tocolíticos, los resultados primarios se informaron pocas veces y en los resultados secundarios no hubo diferencias entre los grupos.

### Conclusiones de los autores

No está claro si una combinación de fármacos tocolíticos para el trabajo de parto prematuro es más ventajosa para las embarazadas y los recién

nacidos, debido a la falta de ensayos grandes bien diseñados que incluyan los resultados de interés. No hay ensayos de regímenes de combinación que utilicen los agentes tocolíticos usados con gran frecuencia como los bloqueantes de los canales de calcio (nifedipino) y los antagonistas de los receptores de oxitocina (atosiban). Se necesitan ensayos adicionales antes de establecer conclusiones específicas sobre el uso del tratamiento con tocolíticos combinados para el trabajo de parto prematuro.

### RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

#### Combinación de fármacos tocolíticos para la inhibición del trabajo de parto prematuro

El parto prematuro (parto antes de las 37 semanas) es la causa más importante por sí sola de muertes y enfermedad en los recién nacidos y la causa principal de complicaciones en las embarazadas. Los agentes tocolíticos incluyen una variedad amplia de fármacos que pueden desacelerar o detener las contracciones del trabajo de parto para prolongar el embarazo y mejorar potencialmente los resultados de salud del recién nacido. El uso de una combinación de dos o más fármacos tocolíticos puede prolongar la duración del embarazo en comparación con administrar un fármaco tocolítico único o ninguna intervención, sin afectar negativamente a la madre o al recién nacido ni empeorar los efectos secundarios del fármaco. Esta revisión examinó los efectos de cualquier combinación de fármacos tocolíticos para el tratamiento del trabajo de parto prematuro en comparación con otro tratamiento, ningún tratamiento o placebo. Los resultados de la revisión se basan en los datos de nueve ensayos controlados aleatorios que examinaron siete comparaciones diferentes de fármacos. Tres ensayos examinaron el fármaco betamimético ritodrina más magnesio en comparación con ritodrina sola. Los ensayos informaron los efectos secundarios adversos, pero hubo inconsistencias entre los ensayos sobre qué tratamiento provocó menos efectos secundarios graves. Otros resultados no se informaron o fueron claramente diferentes entre los grupos de tratamiento. Un ensayo analizó ritodrina más indometacina versus ritodrina sola. No hubo diferencias claras entre los grupos en cuanto a los recién nacidos gravemente enfermos. Los hallazgos para otros resultados no fueron claramente diferentes. No hubo diferencias claras entre los grupos que recibieron ritodrina más progesterona en comparación con ritodrina sola en la mayoría de los resultados informados, aunque el tiempo entre la administración de los fármacos y el parto aumentó en el grupo que recibió la combinación de tocolíticos. Para otras combinaciones de agentes tocolíticos, los resultados no demostraron diferencias entre los grupos. No hubo ensayos de regímenes de combinación que utilizaran agentes tocolíticos usados con gran frecuencia como los bloqueantes de los canales de calcio (nifedipino) y los antagonistas de los receptores de oxitocina (atosiban). Debido a que las pruebas no son suficientes, no está claro si los regímenes tocolíticos de combinación son más o menos eficaces que utilizar un fármaco tocolítico único, o si tienen más efectos adversos. Algunos de los fármacos tocolíticos utilizados con gran frecuencia no se han examinado en ensayos como parte de regímenes de combinación, por lo que se necesitan estudios de investigación adicionales.

LA BIBLIOTECA COCHRANE PLUS



# TRATAMIENTO CON MEDICAMENTOS ANTIHIPERTENSIVOS PARA LA HIPERTENSIÓN LEVE O MODERADA DURANTE EL EMBARAZO



Cómo citar la revisión: Tratamiento con medicamentos antihipertensivos para la hipertensión leve o moderada durante el embarazo (Revisión Cochrane traducida). Cochrane Database of Systematic Reviews 2014 Issue 2. Art. No.: CD002252. DOI: 10.1002/14651858.CD002252

## RESUMEN

### Antecedentes

La hipertensión de leve a moderada durante el embarazo es frecuente. A menudo se utilizan medicamentos antihipertensivos bajo la creencia de que al reducir la presión arterial, se prevendrá la progresión a un estado más grave de la enfermedad y, por tanto, se mejorarán los resultados.

### Objetivos

Evaluar los efectos de los tratamientos con medicamentos antihipertensivos en pacientes con hipertensión leve o moderada durante el embarazo.

### Estrategia de búsqueda

Se hicieron búsquedas en el registro de ensayos del Grupo Cochrane de Embarazo y Parto (Cochrane Pregnancy and Childbirth Group) (30 de abril de 2013) y en las listas de referencias de los estudios recuperados.

### Criterios de selección

Todos los ensayos aleatorios que evaluaran cualquier medicamento antihipertensivo para tratar la hipertensión leve o moderada durante el embarazo, definida (siempre que fue posible) como una presión arterial sistólica de 140-169 mmHg y una presión arterial diastólica de 90-109

mmHg. Las comparaciones se hicieron entre uno o más medicamentos antihipertensivos con placebo, ningún medicamento antihipertensivo u otros medicamentos antihipertensivos administrados de manera continua durante, por lo menos, siete días.

### Obtención y análisis de los datos

Dos revisores extrajeron los datos de forma independiente.

### Resultados principales

Se incluyeron 49 ensayos (4723 pacientes). Veintinueve ensayos compararon un fármaco antihipertensivo con placebo o ningún fármaco antihipertensivo (3350 pacientes). El riesgo de desarrollar hipertensión grave se reduce a la mitad con el uso de medicamentos antihipertensivos (20 ensayos, 2558 pacientes; cociente de riesgos [CR] 0,49; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,40 a 0,60; diferencia de riesgos [DR] -0,10 [-0,13 a -0,07]; número necesario a tratar para provocar daño [NNTD] 10 [8 a 13]), aunque hay pocas pruebas de una diferencia en el riesgo de preeclampsia (23 ensayos, 2851 pacientes; CR 0,93; IC del 95%: 0,80 a 1,08). De igual manera, no hay ningún efecto claro sobre el riesgo de muerte del feto (27 ensayos, 3230 pacientes; CR 0,71; IC del 95%: 0,49 a 1,02), parto prematuro

(15 ensayos, 2141 pacientes; CR 0,96; IC del 95%: 0,85 a 1,10), o recién nacidos pequeños para la edad gestacional (20 ensayos, 2586 pacientes; CR 0,97; IC del 95%: 0,80 a 1,17). No hubo diferencias claras con respecto a los otros resultados. Veintidós ensayos (1723 pacientes) compararon un medicamento antihipertensivo con otro. Los fármacos alternativos parecen ser mejores que la metildopa para reducir el riesgo de hipertensión grave (11 ensayos, 638 pacientes; CR [efectos aleatorios] 0,54; IC del 95%: 0,30 a 0,95; DR -0,11 [-0,20 a -0,02]; NNTD 7 [5 a 69]). Hay también una reducción del riesgo general de proteinuria / preeclampsia cuando los betabloqueantes y los bloqueantes de los canales del calcio considerados en conjunto se comparan con la metildopa (11 ensayos, 997 pacientes; CR 0,73; IC del 95%: 0,54 a 0,99). Sin embargo, el efecto tanto sobre la hipertensión grave como sobre la proteinuria no se observa con los fármacos individuales. Otros resultados se informaron solo en una pequeña proporción de estudios, y las diferencias al respecto no son claras.

### Conclusiones de los autores

Sigue sin poder precisarse la utilidad de los medicamentos antihipertensivos para tratar la hipertensión leve a moderada durante el embarazo.

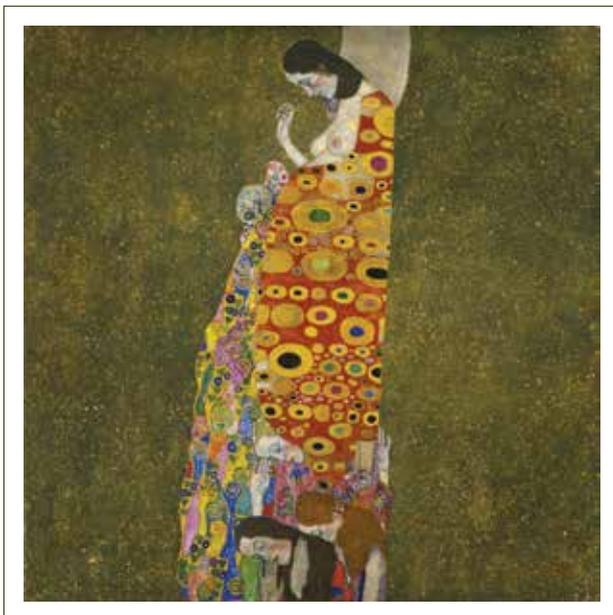
### RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

#### Tratamiento con medicamentos antihipertensivos para la hipertensión leve o moderada durante el embarazo

No existen pruebas suficientes para demostrar la utilidad de los fármacos antihipertensivos para el tratamiento de la hipertensión leve a moderada durante el embarazo. Durante las primeras semanas de un embarazo normal, la presión arterial disminuye y aumenta lentamente en las fases posteriores, hasta alcanzar al término niveles similares a los de antes del embarazo. La hipertensión de leve a moderada (presión arterial alta) es frecuente durante el embarazo. En algunas pacientes, puede ser grave y llevar a la hospitalización, preeclampsia (una complicación del embarazo que incluye un aumento en la presión arterial) y un posible parto prematuro. Los fármacos antihipertensivos se utilizan con frecuencia para reducir la presión arterial, bajo la suposición de que lograrán prevenir su progresión. La revisión de 49 ensayos, que incorporaron a 4723 pacientes, encontró que no hay pruebas suficientes para demostrar el beneficio de los fármacos antihipertensivos para el tratamiento de la hipertensión leve a moderada durante el embarazo. Se necesita más investigación.

## GUSTAV KLIMT

(1862-1918)



“La Esperanza II” 1907



*Gustav Klimt fue un pintor simbolista austríaco, que nació en Viena el 14 de julio de 1862 y falleció en esa misma ciudad el 6 de febrero de 1918, a los 56 años. Destacó por ser uno de los más ilustres representantes de la Secesión de Viena o Sezession, un movimiento modernista que surgió como una alternativa independiente a los artistas promocionados por la Academia vienesa -de la cual Klimt formó parte en su juventud- y que contó con la publicación de una revista sobre las principales obras realizadas por sus miembros.*

*Su “etapa dorada” a partir de 1900, fue desencadenada por un progresivo acercamiento de la crítica y un gran éxito comercial. Muchas de sus pinturas de este período destacaron por la incorporación en ellas del denominado “pan de oro” o una fina lámina de oro. Las obras más notables de esta época fueron el Retrato de Adele Bloch-Bauer (1907), que ya utilizamos en la portada de la Revista de Piso Pelviano (marzo de 2013) y El Beso (1907-1908).*

*Klimt vivió y trabajó en Viena, ciudad que fue también el hogar de Sigmund Freud (1856-1939), y exploró temas como el sexo y la muerte, paralelas a las exploraciones de Freud sobre la psiquis.*

*La obra escogida para la portada de la presente edición es Die Hoffnung II (La Esperanza II), de 1907. En la historia del arte son frecuentes las imágenes de mujeres y niños, pero no las de mujeres embarazadas. En Die Hoffnung II aparece una mujer con su cabeza inclinada sobre su abdomen prominente, propio de una embarazada, en una actitud de contemplación, acompañada de otras tres mujeres en la misma actitud. En esta pintura se refleja claramente la actitud de esperanza y confianza de la mujer embarazada. Nos parece que este cuadro de Klimt representa de muy buena forma el tema central de esta revista, Obstetricia, con una mirada esperanzadora, en especial sobre todo el proceso del embarazo y del nuevo ser humano que está por nacer. Actualmente se encuentra expuesta en el Museo Metropolitano de Arte, Nueva York.*

### Referencias bibliográficas

• [http://es.wikipedia.org/wiki/Gustav\\_Klimt](http://es.wikipedia.org/wiki/Gustav_Klimt)

• Die Hoffnung II 1907 Painting by Gustav Klimt with Oil Gold Platinum on Canvas/ Klimt Museum.

# INSTRUCCIÓN A LOS AUTORES

Revista Médica de Clínica Las Condes está definida como un medio de difusión del conocimiento médico, a través de la publicación de trabajos de investigación, revisiones, actualizaciones, experiencia clínica derivadas de la práctica médica, y casos clínicos, en todas las especialidades de la salud. El mayor objetivo es poner al día a la comunidad médica de nuestro país y el extranjero, en los más diversos temas de la ciencia médica y biomédica. Actualizarlos en los últimos avances en los métodos diagnósticos que se están desarrollando en el país. Transmitir experiencia clínica en el diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de diversas enfermedades. Está dirigida a médicos generales y especialistas, quienes pueden utilizarla a modo de consulta, para mejorar conocimientos o como guía en el manejo de sus pacientes.

Los artículos deberán ser entregados a la oficina de Revista Médica en la Dirección Académica de Clínica Las Condes y serán revisados por el Comité Editorial. Los trabajos que cumplan con los requisitos formales, serán sometidos a arbitraje por expertos. La nómina de árbitros consultados se publica una vez al año, en su último número.

Los trabajos deben ser inéditos y estar enmarcados en los requisitos "Uniformes para los manuscritos sometidos a revistas biomédicas establecidas por el Internacional Committee of Medical Journal Editors (Annals of Internal Medicine 1997; 126: 36-47/ www.icmje.org). El orden de publicación de los mismos, queda al criterio del Comité, el que se reserva el derecho de aceptar o rechazar artículos por razones institucionales, técnicas o científicas, así como de sugerir o efectuar reducciones o modificaciones del texto o del material gráfico.

Los autores deberán enviar un original del trabajo y una copia en disco de computador. Su extensión máxima será de 10 páginas para revisiones, 10 para trabajos originales, 5 para casos clínicos, 3 para comunicaciones breves y 2 para notas o cartas al editor, en letra Times New Roman, cuerpo 12, espacio simple.

La página inicial, separable del resto y no remunerada deberá contener:

- a) El título de artículo en castellano e inglés debe ser breve y dar una idea exacta del contenido el trabajo.
- b) El nombre de los autores, el primer apellido y la inicial del segundo, el título profesional o grado académico y filiación. Dirección de contacto (dirección postal o electrónica), y país.
- c) El resumen de no más de 150 palabras en castellano e inglés.
- d) El o los establecimientos o departamento donde se realizó el trabajo, y los agradecimientos y fuente de financiamiento, si la hubo.
- e) Key words de acuerdo al Mesh data base en Pubmed, en castellano e inglés.

**Las tablas:** Los cuadros o tablas, en una hoja separada, debidamente numeradas en el orden de aparición del texto, en el cual se señalará su ubicación. Formato Word o Excel, texto editable, no como foto.

**Las figuras:** Formato jpg, tiff a tamaño preferentemente de 12 x 17 cms. de tamaño (sin exceder de 20 x 24 cms.), y a 300 dpi, textos legibles, formato Word o Excel editable. Deben presentarse en hojas separadas del texto, indicando en éste, la posición aproximada que les corresponde.

**Los dibujos y gráficos** deberán ser de una buena calidad profesional. Las leyendas correspondientes se presentarán en una hoja separada y deberán permitir comprender las figuras sin necesidad de recurrir al texto.

**Las fotos:** Formato jpg o tiff, a 300 dpi, peso mínimo 1 MB aproximadamente.

**Las referencias bibliográficas** deberán enumerarse en el orden en que aparecen citadas en el texto. Se presentarán al final del texto por el sistema Vancouver. Por lo tanto cada referencia debe especificar:

- a) Apellido de los autores seguido de la primera inicial del nombre, separando los autores con una coma, hasta un máximo de 6 autores; si son más de seis, colocar los tres primeros y la expresión et al.
- b) Título del trabajo.
- c) Nombre de la revista abreviado de acuerdo al Index-Medicus (año) (punto y coma).
- d) Volumen (dos puntos), página inicial y final de texto. Para citas de libros deben señalarse: autor (es), nombre del capítulo citado, nombre del autor (es) del libro, nombre del libro, edición, ciudad en que fue publicado, editorial, año: página inicial-final.
- e) **No más de 30 referencias bibliográficas.**

**En caso de trabajo original:** artículo de Investigación debe adjuntarse título en castellano e inglés y resumen en ambos idiomas de máximo de 150 palabras. Se incluirán las siguientes secciones:

**Introducción:** que exprese claramente el propósito del estudio.

**Material Métodos:** describiendo la selección y número de los sujetos estudiados y sus respectivos controles. Se identificarán, describirán y/o citarán en referencias bibliográficas con precisión los métodos, instrumentos y/o procedimientos empleados. Se indicarán los métodos estadísticos empleados y el nivel de significancia elegido previamente para juzgar los resultados.

**Resultados** que seguirán una secuencia lógica y concordante con el texto y con tabla y figuras.

**Discusión** de los resultados obtenidos en el trabajo en sus aspectos novedosos y de aportes importantes y la conclusiones propuestas. Explicar las concordancias o discordancias de los hallazgos y relacionarlas con estudios relevantes citados en referencias bibliográficas.

**Conclusiones** estarán ligadas al propósito del estudio descrito en la Introducción.

Apartados de los trabajos publicados se pueden obtener si se los solicita junto con la presentación del manuscrito y se los cancela al conocerse la aceptación del éste.

Todos los trabajos enviados a Revista Médica CLC (de investigación, revisiones, casos clínicos), serán sometidos a revisión por pares, asignados por el Comité Editorial. Cada trabajo es revisado por dos revisores expertos en el tema, los cuales deben guiarse por una Pauta de Revisión. La que posteriormente se envía al autor.

Es política de Revista Médica CLC cautelar la identidad del autor y de los revisores, de tal manera de priorizar la objetividad y rigor académico que las revisiones ameritan.

Toda la correspondencia editorial debe ser dirigida a Dr. Jaime Arriagada, Editor Revista Médica Clínica Las Condes, o EU. Magdalena Castro, Editor Ejecutivo Revista Médica Clínica Las Condes. Lo Fontecilla 441, tel: 6103258 - 6103250, Las Condes, Santiago-Chile. Email: jarriagada@clinicalascondes.cl y/o editorejecutivorm@clc.cl

# 1ª COMBINACIÓN DE PROBIÓTICOS DE USO ORAL QUE CONTRIBUYEN A NORMALIZAR LA FLORA VAGINAL

## *Prevención y Complemento al Tratamiento*

 *Vaginosis Bacteriana*

 *Infección Tracto Urinario*

 *Candidiasis*



*Consumo Oral*



 **Único**

 **Eficaz**

 **Seguro**



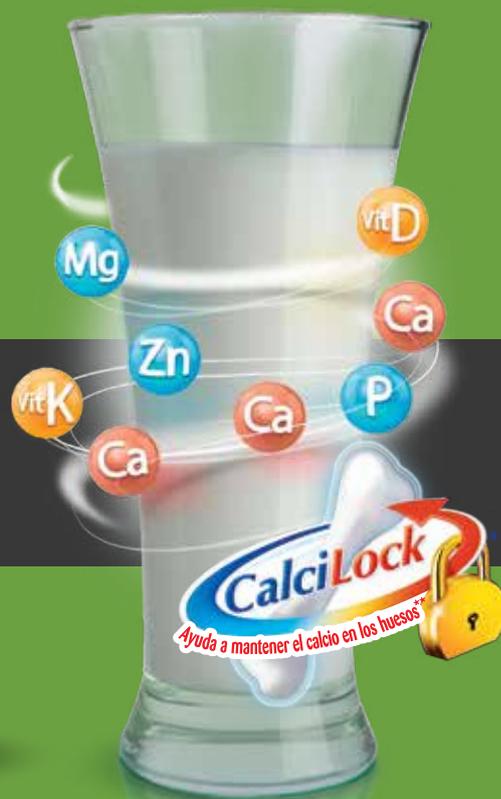
## UNA COMBINACIÓN EXCLUSIVA QUE AYUDA A MANTENER EL CALCIO EN LOS HUESOS.

Constantemente se produce remodelaje óseo, en donde se reemplaza hueso viejo por nuevo. En la adultez, debido a la pérdida acelerada de calcio, su ingesta adecuada es clave para mantener sus niveles en la sangre y disminuir la resorción ósea excesiva. Pero el calcio no es el único nutriente fundamental para mantener la masa ósea:

- **Calcio, Fósforo y Magnesio:** Forman parte estructural del hueso.
- **Vitamina D:** Es esencial para lograr una adecuada absorción del calcio.
- **Magnesio:** Contribuye a la estructura y la fortaleza ósea.
- **Zinc, Vitamina C y K:** Participan en la síntesis de proteínas, componente importante de la matriz ósea.

NESTLÉ DESARROLLÓ CALCILOCK PARA SU PRODUCTO LACTEO SVELTY, UNA COMBINACIÓN EXCLUSIVA QUE INCLUYE ADEMÁS DE CALCIO, VITAMINAS Y MINERALES EN DOSIS Y PROPORCIONES ESPECÍFICAS. ES ASÍ COMO LA LECHE SVELTY HUESOS CON CALCILOCK ES UN EXCELENTE VEHÍCULO PARA TRANSPORTAR TODOS ESTOS NUTRIENTES, CONTRIBUYENDO DE MANERA PRÁCTICA A UNA BUENA SALUD ÓSEA.

Es importante además, la realización de actividad física y una dieta saludable para mantener una buena salud ósea.



Dos vasos



**100%**

Del Calcio necesario diariamente\*



\* % en relación a la Dosis Diaria Recomendada por Codex/FDA para adultos y niños mayores de 4 años.

\*\* en conjunto con la práctica regular de ejercicio físico y una alimentación saludable.